

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1974

N° 143

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Madame HUET

née Michèle JOURDAN

le 22 Novembre 1946 à MARIGNY — 50 —

Présentée et soutenue publiquement le :

8 AVR. 1974

L'OSTEOMALACIE AU COURS DE LA MALADIE COELIAQUE DE
L'ADULTE

A propos de trois observations

Président : Monsieur le Professeur VALLA

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1974

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Madame HUET

née Michèle JOURDAN

le 22 Novembre 1946 à MARIGNY — 50 —

Présentée et soutenue publiquement le :

L'OSTEOMALACIE AU COURS DE LA MALADIE COELIAQUE DE
L'ADULTE

A propos de trois observations

Président : Monsieur le Professeur VALLA



FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRION	Psychiâtrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et Embryologie
MOREL	Bactériologie, virologie
POILPRE	Psychiâtrie
THERET	Histologie et Embryologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VENEZIA	Pédiatrie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550818_0017

A mon MARI

A la mémoire de mon PERE

A ma MERE

A ma FAMILLE

A mes AMIS

A Monsieur le Professeur Agrégé VALLA

qui m'a fait l'honneur d'accepter de
présider cette thèse et dont l'enseignement
m'a toujours été enrichissant.

A Monsieur le Professeur Agrégé CATTAN

qui m'a inspiré ce travail et m'a
instruite tant pendant son élaboration
que pendant mon externat.

Avec ma profonde gratitude.

Aux Membres du Jury :

A Monsieur le Professeur VILLEY

Dont l'enseignement m'a été un enrichissement
constant tout au long de mes études.

A Monsieur le Professeur LEMENAGER

qui fut un de mes Maîtres d'Externat.

Avec mes remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé LOYAU

qui a bien voulu m'accorder toute son
attention.

A tous mes autres Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur AUBRION

Monsieur le Professeur Agrégé DESCHAMPS

Monsieur le Professeur FOUCAULT

Monsieur le Professeur GUIHARD

Monsieur le Professeur LACROIX

Monsieur le Professeur LEVY

Monsieur le Professeur Jean LHIRONDEL

Monsieur le Docteur Jacques LHIRONDEL

Monsieur le Professeur OLIVIER

Au Docteur Grégoire NAZARIAN

En reconnaissance de ses précieux
conseils.

P L A N

L'OSTEOMALACIE AU COURS DE LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE

OBSERVATIONS

HISTORIQUE

LA MALADIE COELIAQUE

- Description
- Physiopathologie
- Evolution et traitement
- Diagnostic différentiel

LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE et LE SYNDROME OSTEOMALACIQUE

- Le calcium
- Les facteurs de sa régulation
- Le syndrome ostéomalacique

L'OSTEOMALACIE et LA MALADIE COELIAQUE

- Fréquence de l'ostéomalacie révélatrice
- Particularités de l'ostéomalacie au cours de la maladie coeliaque de l'adulte
- Fréquence de l'ostéomalacie dans la maladie coeliaque

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOMALACIE AU COURS DE LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE

- La vitamine D
- Carence et défaut d'activité de la vitamine D
- Facteurs aggravants
- Réaction parathyroïdienne

TRAITEMENT DE L'OSTEOMALACIE AU COURS DE LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE

CONCLUSION



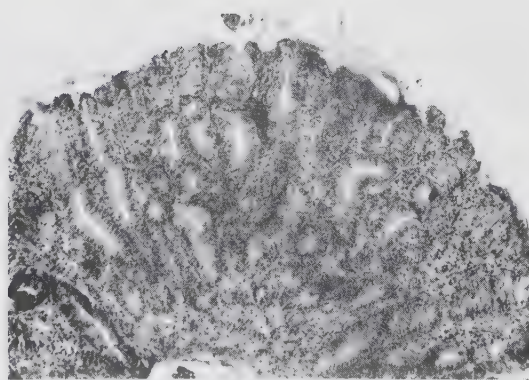
1



2



3



4

- 1- Trait pseudo fracturaire du cubitus
- 2- Fracture de la diaphyse fémorale
- 3- Muqueuse de grêle normale
- 4- Muqueuse atropique

Madame GON... Marie, née en 1903, entre le 18 août 1967 au Centre Hospitalo-universitaire de CAEN, pour douleurs osseuses diffuses, crises de tétanie, altération de l'état général.

Les douleurs osseuses, apparues en 1963 s'étaient accentuées progressivement depuis quelques mois. Elles siégeaient aux cuisses, aux hanches, avant-bras et poignets. Devenues particulièrement intenses au cours des derniers mois, elles avaient entraîné une impotence fonctionnelle croissante rendant la marche difficile et toute mobilisation pénible. Depuis quelques semaines, la malade était grabataire. Des clichés du rachis dorso-lombaire, normaux en 1963 révélaient en août 1967 une décalcification diffuse importante. Des crises de tétanie étaient apparues au cours des deux semaines précédant l'hospitalisation.

L'interrogatoire apportait la notion d'une anémie profonde (1 million de G.R./mm³) traitée avec succès quatorze ans auparavant par la vitamine B 12. Quelques rechutes avaient, dans les années suivantes, été aussi sensibles à la vitamine B 12.

A l'entrée, on était en présence d'une femme de 64 ans, cachectique, très asthénique et pâle. Il existait de vives douleurs permanentes de tout le squelette, exacerbées par toutes les tentatives de mobilisation. Ces douleurs provoquées étaient particulièrement nettes au rachis, aux poignets, aux avant-bras. L'abdomen était discrètement ballonné ; l'examen cardio-pulmonaire était normal ; on notait un signe de Chwostek et un signe de Trousseau.

Les radiographies osseuses montraient un aspect délavé, flou de l'ensemble du squelette avec accentuation importante de la transparence : vertèbres lombaires à bords biconcaves ; traits de fractures linéaires symétriques à l'union des deux tiers supérieurs et du tiers inférieur des deux cubitus ; stries de fracture incomplète du bord interne du fémur gauche à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen ; tassement asymétrique de D 6 responsable d'une scoliose dorsale. Le 21 août 1967, au cours d'un transport au service de radiologie, une fracture de la diaphyse fémorale gauche survenait. Une broche transtibiale avec traction sur attelle de Boppe s'avéra inefficace, bientôt dangereuse pour l'articulation

et, dut être remplacée par une traction collée.

Les résultats du bilan phospho-calcique (tableau 1) joints aux aspects radiologiques furent jugés suffisamment évocateurs du diagnostic d'ostéomalacie pour qu'on s'abstienne d'effectuer une biopsie osseuse. Pendant trois mois, la malade reçut une thérapeutique vitamino-calcique intensive sans modification radiologique nette.

En décembre 1967, la malade fut transférée en service de Médecine (Pr J. LEMENAGER). L'intensité de l'ostéomalacie, l'hypocalciurie extrême, la tétanie associée, la notion d'une anémie ancienne traitée depuis 14 ans avec succès par la vitamine B 12 firent rechercher une maladie intestinale.

L'interrogatoire retrouvait l'existence de quelques épisodes diarrhéiques intermittents dont l'ancienneté ne put être précisée ; la récolte quotidienne des selles révéla une diarrhée abondante faite de selles homogènes, pâteuses, dont le poids oscillait entre 425 et 718 g par 24 heures. Les examens biologiques effectués au cours des premiers mois (tableaux 1 et 2) montrèrent l'existence d'une malabsorption des sucres, de la vitamine B 12, des graisses révélée par l'épreuve de l'acide oléique C-14, avec une hypoalbuminémie et un abaissement du temps de Quick. Il existait une anémie mégaloblastique avec malabsorption de la vitamine B 12 non corrigée par l'adjonction de facteur intrinsèque. Le taux des folates sériques était normal. Les coprocultures répétées mettaient en évidence des germes variés (Protéus, Staphylocoque, pyocyanique). Les examens radiologiques montraient l'intégrité gastrique et colique, une image typique et diffuse de grêle fonctionnel.

Il n'existait aucune affection cutanée ; on ne notait aucun signe d'hémopathie maligne du système lymphoïde. L'immuno-électrophorèse (Dr LANIECE) montrait une diminution de l'albumine sans autre anomalie.

L'ancienneté de l'anémie, des douleurs osseuses, le tableau clinique et biologique étaient en faveur d'une maladie coeliaque de l'adulte.

L'état général et l'état psychique de la malade rendirent infructueuses les trois premières tentatives de biopsie de muqueuse du grêle. Le 26 juillet 1968, huit prélèvements furent enfin effectués au niveau du troisième duodénum et de la première anse jéjunale à l'aide de la sonde de

Charles DEBRAY. L'examen de ces fragments à la loupe binoculaire montra une atrophie villositaire complète avec un aspect en mosaïque particulièrement net. L'étude des lames montrait en outre un infiltrat lympho-plasmocytaire dense du chorion, une fragilité de l'épithélium, un grand nombre de mitoses au niveau des glandes et l'absence de fer à la coloration de Turnbull.

EVOLUTION

L'évolution fut suivie pendant 32 mois. Le traitement comporta dès le mois de décembre 1967 un régime sans gluten strict qui ne put être poursuivi plus de six mois, la thérapeutique vitamino-calcique et anabolisante intensive fut poursuivie ; vitamine B 12, sulfamides intestinaux et antibiotiques per-os en cures alternées complétèrent le traitement.

- Sur le plan intestinal : au cours des premiers mois de l'institution du régime sans gluten, le poids des selles diminua nettement, l'absorption des sucres s'améliora, une montée de l'albuminémie, du temps de Quick fut notée ; le taux des graisses fécales ne fut pas modifié (tableau ?). Dès le mois de juin 1968, le régime sans gluten fut refusé et ne put être repris en raison de troubles graves du comportement. Néanmoins la diarrhée abondante ne réapparut qu'épisodiquement. Deux nouvelles tentatives de biopsie de muqueuse du grêle échouèrent.

- Sur le plan osseux : les douleurs osseuses s'atténuèrent dès le mois de janvier 68 ; par contre, l'évolution fut marquée par l'apparition de trois nouvelles fractures spontanées (28 août 67 : fracture spontanée de l'extrémité supérieure du tibia gauche ; 9 mai 68 : fracture du tiers moyen, tiers inférieur du tibia gauche ; 15 février 69 : fracture de l'extrémité inférieure des deux os de la jambe droite) et par l'extrême lenteur de la recalcification. C'est ainsi que les traits de fracture symétriques des deux cubitus ne se recalcifièrent qu'au bout d'un an de traitement ; douze mois après la seconde, la consolidation était insuffisante pour permettre l'appui.

Une biopsie osseuse, acceptée le 2 octobre 1969, après un an de traitement vitamino-calcique montra une corticale amincie et l'absence de bordure ostéoïde.

L'évolution des signes biologiques figure sur le tableau 1. Les complications osseuses rendirent la malade grabataire tout au long de l'évolution.

- Sur le plan général : l'évolution fut émaillée par quelques poussées d'insuffisance cardiaque facilement jugulées par le traitement : un pneumothorax droit incomplet survint en octobre 1967 ; une hématurie en novembre de la même année.

L'état général fut ensuite amélioré de janvier à juin 1968 sous régime sans gluten. En juin 1968, la discipline alimentaire se relâcha. Des circonstances familiales, la prolongation de l'hospitalisation entraînèrent peu à peu un état d'indifférence qui se traduisit tout d'abord par refus du régime puis par le refus de toute alimentation. Un traitement anti-dépresseur bientôt nécessaire n'eût qu'un succès éphémère. L'alimentation par sonde ne fut pas tolérée. Le bénéfice des premiers mois de régime sans gluten disparut rapidement. L'état d'indifférence s'aggrava progressivement au cours des mois, enrichi de bouffées délirantes, d'hallucinations enfin, d'une coprophagie. La prévention des escarres devint difficile. La malade mourut donc après trois ans d'hospitalisation.

AUTOPSIE

L'autopsie put être effectuée deux heures après la mort.

Dix huit fragments d'intestin grêle furent immédiatement prélevés et observés à la loupe binoculaire. Cet examen permit de noter un aspect d'atrophie villositaire totale du duodénum à la fin du jéjunum, un aspect d'atrophie subtotalaire avec crêtes et villosités mal différenciées sur les 3/4 de l'iléon, la présence de villosités grêles et courtes mais nettement individualisées sur les derniers 30 cm de l'iléon.

53 prélèvements ont été effectués.

L'examen de ces différentes coupes et des colorations complémentaires qui ont été pratiquées (Perls, Réticuline, Gram, Ziehl) permettent de faire 3 groupes de constatations. (Pr ROUSSELOT Pr MARTIN)

A) LES LÉSIONS DU TUBE DIGESTIF

La muqueuse oesophagienne conserve une morphologie normale.

La muqueuse fundique a des tubes de hauteur légèrement diminuée, qui présentent une hyper-sécrétion muqueuse occupant près de la moitié de la hauteur des tubes.

Il semble exister une régression du nombre des cellules bordantes, et une sclérose interstitielle profonde.

On ne retrouve pas d'infiltrat inflammatoire particulièrement abondant.

La muqueuse antrale présente elle aussi une alternance de zones d'hyper-sécrétion muqueuse et de placards atrophiques, sans lésion inflammatoire évolutive.

Le muscle pylorique est normal, il n'existe pas d'hétérotopie pancréatique à ce niveau.

Les prélèvements de la paroi duodénale montrent qu'il existe une atrophie relative de la couche des glandes de Brunner.

Le revêtement superficiel est difficile à interpréter étant donné la présence de lésions autolytiques.

On retrouve quelques ébauches de villosités, il est impossible d'apprécier la desquamation épithéliale de surface.

Par rapport à un duodénum normal, il ne semble pas exister ici d'atrophie certaine ou de lésion inflammatoire.

La seule anomalie est l'augmentation assez franche du nombre des plasmocytes.

Ce duodénum est accolé dès la 2ème portion, à un pancréas qui est plus ou moins intriqué avec certains faisceaux musculaires, dans une zone qui paraît correspondre au sphincter de Santorini.

Les prélèvements étagés du jejunum présentent par contre, une atrophie villositaire franche. Celle-ci n'est pas absolument régulière, il existe dans certains territoires, des villosités courtes et épaisses, qui ont à peu près la moitié de la hauteur d'une crypte.

Sur d'autres territoires assez larges, les villosités sont presque totalement absentes, mais il semble persister des cellules superficielles, assez bien différenciées.

Une particularité est l'existence d'un allongement des cryptes de Lieberkhüne, qui cadre bien avec un syndrome de Sprue, et une discrète hyperplasie des cellules de Paneth.

Le chorion est abondant et présente une nette prédominance des cellules plasmocytaires, mêlées à quelques lymphocytes et à de rares polynucléaires neutrophiles.

Il n'y a pas d'éosinophilie, on ne retrouve pas de cellules réticulaires anormales.

Sous la zone superficielle, il existe une condensation de la membrane basale, qui est épaissie et scléreuse.

On ne retrouve pas d'inclusion pigmentaire, à l'intérieur de la muqueuse, ou de dilatation des capillaires.

Les prélèvements étagés de l'iléon montrent l'existence d'une atrophie villositaire progressivement décroissante, au fur et à mesure que l'on se rapproche du colon.

L'épithélium de surface dans les zones non altérées est constitué d'entérocytes à plateaux striés sensiblement normaux, avec persistance d'un nombre intact de cellules à gobelets.

On ne trouve nulle part d'ulcération ou d'infestation microbienne.

Malgré une structure villositaire relativement respectée, avec un rapport villosités - cryptes, qui est d'environ 1 sur 1, on retrouve tout au long de l'iléon, jusqu'à sa terminaison, une infiltration cellulaire qui reste plasmocytaire, mais relativement peu abondante.

Les autres plans de l'intestin grêle, ne présentent que fort peu de modifications, il existe tout au plus, une congestion des capillaires sous-muqueux, avec une discrète scléro-lipomatose dans la zone jéjunale.

Les plans musculaires sont intacts, on ne trouve pas de modification des plexus nerveux, ni des vaisseaux de la sous-séreuse.

Les prélèvements étagés du colon montrent qu'il existe du côté droit, une atrophie assez franche de la muqueuse, dont les tubes ont une hauteur diminuée, et sont tantôt dédifférenciés, tantôt, au contraire, nettement hyper-sécrétants.

Il existe des plaques de colite nécrosante au niveau des quelles, les tubes en voie de régression, présentent une distension due, à une sécrétion de mucus, probablement épais, qui aboutit à une véritable plaque muqueuse superficielle, infiltrée par d'assez nombreux leucocytes.

Il n'existe pas d'amas microbien évident sur la coloration standard.

Les prélèvements coliques gauches et recto-sigmoïdiens récupèrent une structure sensiblement normale, avec simplement toujours tendance à l'hyper-sécrétion muqueuse.

Il n'existe pas non plus, au niveau du colon, de modification pariétale, sauf toutefois, au niveau de certaines des plaques de colite nécrosante du colon droit où l'on trouve des thromboses sous-muqueuses, veineuses, d'âge variable, infiltrées par quelques leucocytes.

Les colorations de GRAM, qui ont pu être pratiquées sur des fragments coliques, ne révèlent pas d'autre germe, que quelques formations gram négatives, situées dans le mucus, et correspondant probablement aux germes normaux du colon.

Il n'y a pas d'infestation microbienne, dans les plaques de nécrose, ni dans les thromboses sous-muqueuses, tout au moins sur les fragments qui ont pu être examinés.

B) LES ORGANES HEMATO-POIETIQUES

Les quelques ganglions qui ont pu être prélevés, aussi bien dans la zone abdominale, que médiastinale, montrent l'existence d'une déplétion lymphocytaire profonde, avec disparition quasi totale, soit des follicules germinatifs ganglionnaires, soit des corpuscules de Malpighi de la rate.

Ces ganglions atrophiques, sont constitués par des éléments réticulaires ou par quelques cellules d'allure plasmocytaire.

On retrouve dans plusieurs d'entre eux, des petits foyers de nécrose acidophile, d'allure fibrinoïde, plus que caséuse, et qui sont cernés par une discrète réaction histiocytaire.

La RATE qui ne contient pratiquement plus de corpuscules de Malpighi, est fortement congestive, et présente de larges zones de nécrobiose à type d'infarctus plus ischémique, qu'hémorragique.

Dans ces territoires, il existe un effacement des structures cellulaires.

Dans les zones les mieux respectées, on retrouve des cellules réticulaires, qui sont quelquefois assez volumineuses, mais sans anarchie nucléaire, et il semble exister de petites zones de métaplasie myéloïde.

On ne discerne pas de foyer de suppuration, ni d'infestation microbienne, mais il n'a pas pu être pratiqué de coloration de GRAM.

Sur un des prélèvements, il existe à proximité de la rate, une artère volumineuse, qui pourrait correspondre à une artère splénique, et qui est le siège d'une thrombose presque totale, organisée en strates concentriques, déjà fortement adhérentes à l'endothélium, et présentant des zones d'infiltration leucocytaire, sans qu'il soit possible non plus, sur la coloration standard de déceler d'infestation microbienne.

On retrouve sur un prélèvement, qui a intéressé une partie de glandes salivaires, de morphologie normale, une masse nécrobiotique, probablement développée dans un ganglion, et qu'il est très difficile d'interpréter.

Il s'agit d'une pullulation de grandes cellules rondes ou vaguement anguleuses, à noyaux polylobés, hyperchromatiques ou vésiculeux.

Ces éléments sont intriqués à des reliquats de tissu lymphoïde, et agencés en nappes homogènes, remaniées par de très larges foyers de nécrobiose plus ou moins homogènes, acidophiles, au contact desquels, il n'existe aucune réaction histiocytaire ou folliculaire ou de cellule géante.

géante.

Ce volumineux nodule, qui est accolé à la glande salivaire, est entouré par une coque collagène scléreuse assez fortement inflammatoire.

Il existe un autre nodule isolé, sans connexion avec un viscère reconnaissable, et qui présente lui aussi, une pullulation de cellules rondes, d'allure réticulaire, remaniées par des phénomènes nécrobiotiques.

On ne retrouve sur aucun autre viscère d'infiltration cellulaire de ce type.

Les prélèvements de moelle osseuse signalés sur un premier compte-rendu ne sont pas retrouvés en seconde lecture.

C) LES AUTRES VISCERES

Le FOIE qui a été prélevé à plusieurs plans, présente dans l'ensemble une structure trabéculaire épithéliale, relativement respectée, avec simplement des aspects de rétraction cytoplasmique, sans vésiculation stéatosique.

La trame réticulinique paraît en certains points, être le siège d'une nécrobiose débutante.

Il n'y a pratiquement pas d'infiltration inflammatoire interstitielle.

Les faits dominants, sont l'existence de phénomènes congestifs, à topographie nettement centro-lobulaire sus-hépatique.

Il existe une distension majeure de la plupart des veines avec retentissement sur la circulation sinusoiïde, qui est fortement congestive.

En plusieurs territoires, les veines centro-lobulaires sont complètement thrombosées par des caillots, tantôt récents, tantôt relativement anciens, entourés déjà par une zone de nécrosé, d'infiltration hémorragique ou de réaction scléreuse.

Ces lésions aboutissent en plusieurs points à de véritables foyers d'infarcissement hépatique, avec nécrobiose parenchymateuse et même à des abcès probablement développés sur ces infarctus.

En dehors de ces lésions, le système porte est le siège d'une infiltration inflammatoire mono-nucléée, diffuse, modérée sans ces formations cellulaires anormales.

Il n'y a pas de modification dégénérative spécifique des vaisseaux.

Le PANCREAS est le siège de une régression assez franche de la masse de tissu exocrine, du fait, d'une lipomatose interstitielle et d'une régression des acinis, qui sont assez souvent clarifiés.

Les îlots de Langerhans conservent une morphologie sensiblement normale.

Les formations canalaire sont légèrement dilatées et ont un épithélium cylindrique, muco-sécrétant assez souvent hyperplasique.

Il n'existe pas d'infiltration cellulaire anormale.

Les REINS sont remaniés par de petits foyers de pyélonéphrite scléreuse, interstitielle, inégalement répartie, au niveau desquels, les glomérules sont hyalinisés.

En dehors de ces territoires, le parenchyme compte-tenu de l'âge, conserve une morphologie sub-normale, avec simplement des petites zones de densification glomérulaire.

Il n'existe pas de foyer inflammatoire, ou d'infiltration cellulaire suspecte.

Au niveau d'un des deux reins, malgré l'intégrité relative du parenchyme, on retrouve une thrombose veineuse, relativement récente, presque totale, et qui est le siège déjà, d'une infiltration leucocytaire assez marquée.

Les deux SURRENALES ont une épaisseur corticale sensiblement normale, mais la couche fasciculée, présente, une disparition presque totale de la charge en lipides, témoignant d'un épuisement spongiocytaire.

La VESSIE dont la paroi est épaissie est le siège d'une discrète infiltration inflammatoire, érosive de la muqueuse et de la sous-muqueuse.

La THYROÏDE contient plusieurs nodules à grandes vésicules, dont l'épithélium plat, ne présente aucun signe d'activité.

Le reste de la glande est remanié par une sclérose interstitielle, diffuse, assez intense, sans lésion inflammatoire évolutive.

Sur les FRAGMENTS PULMONAIRES, il existe d'assez larges territoires de sclérose des cloisons, généralement situés à proximité immédiate de vaisseaux, dont les parois sont épaissies et hyalinisées.

Il n'existe pas de membrane hyaline intra-alvéolaire, mais on retrouve par contre, d'assez nombreux petits foyers de suffusions hémorragiques intra-alvéolaires.

On ne trouve aucune thrombose récente.

Le MYOCARDE conserve dans l'ensemble une structure fibrillaire, régulière, il existe simplement de toutes petites cicatrices scléreuses sous-endocardiques.

L'EPICARDE est par contre très épaissi, soléro-lipomateux, et enduit par une épaisse couche fibrinoïde, plus ou moins végétante, sans phénomène de suppuration associé.

EN CONCLUSION

Sur l'ensemble de ces prélèvements, on constate une atrophie villositaire franche, entre le stade 2 et le stade 3, localisée presque électivement à la partie terminale du duodénum et à la totalité du jéjunum.

L'iléon ne présente que de petites zones d'atrophie relative, réparties par plaques régulières. Cette atrophie s'accompagne d'une infiltration essentiellement plasmocytaire du chorion, sans aucune anarchie permettant de suspecter une hémopathie généralisée.

Il n'existe pas non plus de signe direct d'infestation microbienne, de modification vasculaire, ou nerveuse.

Le colon droit présente des plaques de colite nécrosante avec de très nombreux phénomènes thrombosants, prédominant sur le système veineux.

On retrouve en plusieurs points, des thromboses vasculaires, portant sur une veine rénale, sur une artère abdominale volumineuse, dont il est difficile de déterminer la nature précise et qui pourrait être, soit splénique, soit mésentérique.

Et enfin, de très nombreuses thromboses du système sus-hépatique, donnant un aspect de foie de Budd-Chiari segmentaire, avec des foyers de nécrose hépatique et des abcès récents.

En dehors de ces altérations thrombotiques, il existe une forte déplétion lymphocytaire de l'ensemble des organes lymphoïdes examinés.

Des nécroses portant sur le tissu splénique et sur les ganglions peut-être en rapport avec une corticothérapie.

Il n'existe pas de signe direct, soit de tuberculose, soit d'infestation microbienne au niveau de ces organes.

Deux ganglions prélevés, l'un sûrement au niveau d'une glande salivaire, et l'autre d'origine péri-pancréatique présentent une prolifération réticulaire, malheureusement presque entièrement nécrobiotique, et qui aurait pu permettre dans certains segments d'évoquer l'existence d'un réticulo-sarcome, qu'on ne peut malheureusement pas confirmer, du fait de l'absence d'infiltration sur les autres viscères.

Il n'existe pas de signe de la série septico-pyohémique. On retrouve une régression à la fois exocrine et endocrine, mais modérée, un épuisement spongiocytaire surrénalien, une strumite soléreuse avec adénomatose colloïde, non fonctionnelle.

Il existe enfin, des signes de péricardite séro-fibrineuse et une fibrose pulmonaire mal systématisée, avec atteinte d'artériolo-sclérose capillaire.

TABLEAU N° 1 : BILANS PHOSPHO-CALCIQUES

DATES	Août 1967	Janvier 1969	Juillet 1969	Janvier 1970
Calcémies (mg/l)	52 - 57 - 60	95	98 - 102	91
Phosphorémie (mg/l)	8 - 11 - 26		31-24-29, 5 - 40	
Phosphatases alcalines (U.B.)	16	3,42	4,8	1,56
Calciurie (mg/24 h)	5 - 7	42 - 80 - 186	42 - 80 - 186	100 - 150 - 84
Phosphaturie (g/l)	0,84 - 0,24			

	Décembre 67	Mars 68	Juillet 68	Avril 69
Poids des selles (g/24 h)	425 - 718	200 - 325	250 - 320	363
Stéatorrhée (g/24 h)	3,39 / 6,14	4,84 / 6,18	1,16	3,41
Acide Oléique (C 14)			Courbe sanguine plate - R.F.=7 %	
D-Xylose (gr)	0,96	2,55	3,35	0,70
Albuminémie (g/l)	25	30	33,5	25,7
Temps de Quick (%)	40	78	80	90
Albumine - Cr ₅₁ (%)	0			
Schilling test + facteur intrinsèque	2,6 2,6	13	1,6	1,5
Coproculture	Protéus	Staphylocoque	Proteus-candida pyocyanique	Protéus

En CONCLUSION, il s'agit d'une malade de 64 ans hospitalisée pour douleurs osseuses, crises de tétanie et altération profonde de l'état général chez qui on découvre une ostéomalacie grave avec stries de Looser-Milkman, ostéomalacie résistante au traitement vitamino-calcique.

Par ailleurs, l'interrogatoire apporte la notion d'une anémie et d'une diarrhée anciennes. La biologie confirme le syndrome de malabsorption. La biopsie du grêle montre une atrophie villositaire totale. L'amélioration sous régime sans gluten fut rapide. Le diagnostic de maladie coeliaque révélée par une ostéomalacie est donc confirmé.

Malheureusement, la malade refuse très vite les contraintes du régime et à l'amélioration transitoire fait suite une période de 3 ans émaillée de complications (fractures spontanées, poussées d'insuffisance cardiaque et troubles psychiques croissants) aboutissant à la mort dans un tableau de cachexie.

L'autopsie confirme l'existence d'une maladie coeliaque avec atrophie villositaire intense et diffuse et pose le problème d'un éventuel lymphosarcome greffé sur un tel terrain, devant l'aspect des ganglions salivaires et péripancréatiques.

Madame HUS..., 61 ans consulte le Professeur CATTAN en mars 1972 pour des troubles apparus depuis novembre 1971. Il s'agit :

- d'un syndrome douloureux épigastrique, post-prandial à type de brûlures, calmées par l'alimentation avec irradiations ascendantes et postérieures.

- associé à une altération de l'état général avec anorexie globale bientôt suivie d'un amaigrissement de 14 kg en quelques mois.

- et à une diarrhée faite de 2 à 3 selles par jour, liquides avec parfois des glaires, mais sans pus, ni sang.

L'interrogatoire révèle l'existence :

- depuis 1935 environ de douleurs épigastriques, déclenchées par les émotions et ayant motivé 5 séries de radiographies de l'estomac.

- depuis 30 ans, d'une diarrhée chronique, par épisodes, sur un fond de constipation.

- depuis 10 à 15 ans, de nombreuses crampes des mollets et des pieds, contractures au niveau des extrémités avec fourmillements calmées par l'hyperextension.

- plus récemment de douleurs articulaires, vertébrales et scapulaires.

- enfin de nombreux aphtes buccaux d'apparition récente.

L'examen est négatif en dehors d'une maigreur, d'une discrète pigmentation et d'un petit oedème des membres inférieurs.

Le début du bilan est alors entrepris à titre externe :

- le transit gastro-duodénal montre une duodénite sans ulcère avec remaniement important du duodénum, épaississement des plis avec aspect déchiqueté de la muqueuse et polypoïde du quatrième duodénum et du jéjunum en aval de l'angle de Treitz.

- la rectoscopie et le lavement baryté sont normaux

- la calcémie est très basse (63 mg/l)

- les phosphatases alcalines augmentées 128 u/ml (N = 30 à 85)

Par contre, les radiographies du squelette sont normales ; on ne note notamment pas de strie de Looser-Milkman.

Le diagnostic de syndrome de malabsorption est évoqué, le 10 avril 1972, la malade entre donc à l'Hôpital de VILLENEUVE ST GEORGES.

Son état général est altéré : amaigrissement considérable (16 kg en un an), légère fébricule et état d'anxiété.

A l'examen on note :

- cette maigreur
- une pigmentation (surtout des plis palmaires)
- une glossite avec aphtes buccaux
- une anite hémorroïdaire
- un discret oedème des membres inférieurs
- une tension artérielle à 9 - 6, un pouls à 96.
- par ailleurs, l'examen est négatif (notamment pas de ganglions ni de rates palpables).

Les examens complémentaires indiquent :

- une anémie à 3000 000 de globules rouges et 10,3 g % d'hémoglobine
La série blanche est normale 4800 globules blancs dont 79 % de polynucléaires neutrophiles, 4 % d'éosinophiles, 12 % de lymphocytes et 5 % de monocytes.

- la cholestérolémie totale est à 1,4 g
- le fer sérique à 125 γ % avec une saturation à 300 γ %.
- le taux de prothrombine est à 30 %
- l'électrophorèse montre 53 g de protides totaux avec un taux d'albumine à 24,7 g et un taux de globulines à 28,3 g dont 3,2 g d'alpha 1 globulines ; 5,5 g d'alpha 2 globulines ; 7,1 g de betaglobulines et 12,5 g de gamma-globulines.

- l'immunoélectrophorèse (faite par le Pr SULTAN) montre une chute de l'albumine, de la ρ lipoprotéine et des lipoprotéines lentes ; une augmentation de l' α antitrypsine et de l'haptoglobine ; la β 1 β 2 globuline est bien vue : l' α macroglobuline est diminuée ainsi que l'IgM.

En conclusion "on note une baisse des IgM globulines sans immunoglobuline pathologique".

L'examen microscopique des selles, crêmeuses, pâteuses mais homogènes et de volume normal (445 g en 3 jours) montre :

- des fibres musculaires mal digérées, abondantes.

- . de la cellulose digestible et indigestible peu abondante
- . des acides gras (7,04 g) et graisses neutres (2,06) : abondants
- . 15 ml d'acides organiques totaux
- . 3 ml d'ammoniaque et acides aminés
- . l'absence de parasites, flore microbienne normale
- . une fonction motrice du colon accélérée.

D'autre part, l'hyperglycémie provoquée montre : 1,05 - 1,25 - 1,32 - 1,50 - 1,48 - 1,40 - 1,25.

Le test au xylose donne : 13,3 % (N : $\geq$ 5 %)

La vitamine B 12 sérique est à 650 ng/ml et 1100 ng/ml (N 250 ± 100)

Les folates sériques sont effondrés : 1 et 1,7 ng/ml (N 5 à 15).

L'exploration phosphocalcique révèle :

- une hypocalcémie à 55 mg/l
- des phosphatases alcalines à 110 u (N = 30)
- une hypocalciurie très marquée à 10 mg/24 h
- une hypophosphorémie à 13,9 ng/l
- une phosphaturie à 243 mg/l
- les radiographies du squelette sont normales
- la biopsie osseuse n'est pas effectuée.

Enfin, le transit du grêle montre des images de dilution avec dispersion de la baryte et inégalité des anses, une atonie par plages, l'hypertrophie des plis est le signe dominant au niveau du jéjunum distal et de l'iléon. Le transit est rapide puisque le coecum est atteint en moins de deux heures.

Les prélèvements de la muqueuse du grêle ont, à la loupe binoculaire un aspect atrophique avec disparition totale des villosités. Au microscope, les différents prélèvements présentent un aspect sensiblement identique. Ils montrent la disparition quasi totale des villosités intestinales qui apparaissent aplaties ne formant qu'une légère ondulation à la surface de la muqueuse. Par contre les cellules caliciformes apparaissent en nombre sensiblement normal.

On note une augmentation nette du nombre des mitoses au niveau des cryptes. Dans l'interstitium, quelques éléments inflammatoires de type lympho-plasmocytaire sont observés. En conclusion, "il s'agit d'une atrophie villositaire totale degré IV - V pouvant s'accorder avec le diagnostic de maladie coeliaque" (Professeur PINAudeau)

Après quatre semaines d'hospitalisation, la malade sort, sur sa demande, avec le diagnostic de maladie coeliaque.

Le traitement de sortie associe un régime strictement sans gluten, des antiseptiques intestinaux, de la vitamine D et du calcium.

Trois semaines plus tard, la malade est réhospitalisée pour une aggravation nette de son état. En fait depuis sa sortie, elle a refusé toute surveillance médicale et toute alimentation, ne buvant pratiquement que des tisanes.

A l'entrée, on note :

- de la fièvre
- un amaigrissement de 7 kg par rapport à sa première hospitalisation (poids : 39 kg) ; une pâleur intense, une déshydratation, un souffle systolique de pointe, une tension à 10 1/2 - 6 et un rythme cardiaque à 96, des oedèmes des membres inférieurs.
- la coproculture montre un staphylocoque doré pathogène.
- la calciurie (8 mg/l) et la calcémie (75 mg/l) sont encore très basses, les phosphatases alcalines très élevées (200 u)
- l'anémie est profonde à 2,6 millions avec 8,5 g d'hémoglobine %. La moelle montre une mégaloblastose médullaire, le taux de prothrombine est à 14 %, le fer sérique à 57 %.

Devant cette dégradation brutale de l'état général, le traitement comprend : Sulfaguanidine, Ampicilline, Vitamine B 12 par voie parentérale (1000 γ) vitamine D (Stérogyl 15, une ampoule tous les 15 jours), calcium intra-veineux et alimentation par sonde gastrique. On note en quelques jours une reprise de poids d'un kilo. Cependant, malgré ce traitement l'anémie, l'hypocalcémie, l'hypoalbuminémie persistent, la pigmentation augmente, la tension est à 7 - 5, l'asthénie est intense. Un test au synacthène indique un taux de cortisolémie de base un peu supérieur à la normale et une réponse positive (à 7 h : 24 ng ; à 8 h : 34 ng).

Le 13 juin, la patiente est atteinte d'une décharge bactériémique bientôt suivie d'une stase gastrique aigüe. L'alimentation par sonde n'est plus possible.

La malade est donc transférée en urgence à l'Hôpital ST LAZARE dans le Service du Professeur BERNIER pour réalimentation parentérale par cathéter flottant.

Dès son admission, son état s'altère davantage, elle sombre progressivement dans un coma qui aboutira, malgré la réanimation, à la mort dix jours plus tard avec des signes déficitaires.

LA VERIFICATION ANATOMIQUE, faite le jour même (Dr GALIAN) montre :

- un oedème diffus des poumons
- une stéatose hépatique atteignant 60 % des hépatocytes avec cholostase.
- une moelle hématopoiétique très riche
- des surrénales normales.

Il existe sur le duodénum deux ulcérations aigües, reposant sur la sous-muqueuse et s'accompagnant de thrombose capillaire. A leur contact, les villosités sont tantôt normales, tantôt en atrophie partielle. Au niveau du jéjunum proximal, lorsque les villosités sont conservées, elles sont normales avec des cryptes de hauteur normale. Par contre, il existe un certain nombre d'érosions caractérisées en surface par des fausses membranes elles-mêmes constituées de fibrine avec des polynucléaires. Ces fausses membranes reposent sur un tissu conjonctif occupé par un granulome inflammatoire surtout lymphoplasmocytaire, qui remplace les structures glandulaires de la muqueuse. La musculaire muqueuse est en général, conservée, la sous-muqueuse, contient à ce niveau, des infiltrats lymphoplasmocytaires et souvent une sclérose notable. Immédiatement en contact des érosions, les villosités comportent une atrophie sub-totale sans augmentation de hauteur des cryptes tandis qu'ailleurs, ces villosités sont normales. En certains endroits, il s'agit, non plus d'érosions, mais d'ulcérations de même structure que les érosions mais avec une destruction de la musculaire muqueuse, le granulome inflammatoire étant situé dans la partie superficielle de la sous-muqueuse.

Sur l'iléon et le jéjunum distal, les villosités sont tantôt normales, tantôt en atrophie partielle autant que l'on puisse en juger en raison de l'autolyse cadavérique. On retrouve les mêmes aspects qu'au niveau du jéjunum

proximal, c'est-à-dire, des érosions avec un granulome et une disparition des structures glandulaires de la muqueuse, ou bien des ulcérations un peu plus profondes, reposant sur la sous-muqueuse. En général, les plaques de Peyer sont bien visibles, et représentent par endroits, dans l'iléon, le fond des ulcérations.

Les ganglions mésentériques comportent des nodules lymphoïdes à centre clair, et des plasmocytes dans les sinus. Un ganglion est atteint d'une nécrose totale, avec présence de fibrine, mais il est difficile d'interpréter ces lésions, en raison de l'autolyse cadavérique particulièrement importante.

Les autres viscères prélevés (reins, coeur, surrénales, thyroïde, pancréas, seins) ne comportent aucune anomalie notable.

Conclusion : Les données anatomiques sont compatibles avec le diagnostic de maladie coeliaque traitée, mais étant donné le nombre des érosions et ulcérations, prédominant dans le jéjunum et l'iléon, il est possible que cette affection entre dans le cadre de la jéjuno-iléite ulcérationnelle chronique de Jeffries.

Par ailleurs, il existe une stéatose hépatique importante vraisemblablement en rapport avec la cachexie de la malade, mais la cholestase ne peut être expliquée par des anomalies des voies biliaires extra-hépatiques. Oedème pulmonaire terminal.

En CONCLUSION, il s'agit d'une malade de 61 ans, présentant des douleurs abdominales et une diarrhée intermittente depuis 30 ans, avec exacerbation des signes depuis un an, aboutissant à un état de cachexie. La biologie fait la preuve d'une malabsorption intestinale et d'une ostéomalacie. La biopsie du grêle ramène des fragments de muqueuse avec atrophie villositaire totale. Le diagnostic de maladie coeliaque est donc posé. Malheureusement la preuve thérapeutique n'a pu être obtenue, la malade n'ayant pas suivi le régime sans gluten.

L'évolution sur le mode subaigu aboutit à la mort malgré toutes les tentatives de réanimation.

La découverte de nombreuses ulcérations duodéno-jéjunales à l'autopsie pose le problème d'une complication de la maladie ou d'une atrophie villositaire entrant dans le cadre de la maladie de Jeffries que nous discuterons ultérieurement.

Madame HAM..., cultivatrice, née en 1914, est hospitalisée à VILLENEUVE ST GEORGES, dans le Service du Professeur CATTAN le 8 janvier 73 adressée par le Docteur ROUILLE de CAEN, pour ostéomalacie faisant soupçonner un syndrome de malabsorption intestinale.

Son histoire commence en 1970 par l'apparition de douleurs osseuses progressivement croissantes, notamment à la face interne de la cuisse gauche. En avril 1972, elle consulte le Docteur SEVAUX qui pose le diagnostic d'ostéomalacie avec stries de Looser-Milkman sur le fémur et l'épaule gauches.

La biologie montre alors une hypocalcémie à 75 et 85 mg/l
une hypophosphorémie à 32 mg/l
une hypocalciurie à 10 mg/24 h
et des phosphatases alcalines à la limite supérieure de la normale.

Le traitement vitamino-calcoïque, prescrit alors, n'ayant pas donné la moindre amélioration tant clinique que biologique, six mois plus tard, une étiologie digestive est recherchée.

C'est alors que l'interrogatoire retrouve l'existence depuis 5 à 6 ans d'épisodes diarrhéiques très rares, faits de 5 à 6 selles par jour, liquides, jaunes claires et mousseuses d'une part et de fourmillements des mains, sans contractures d'autre part.

Le bilan digestif fait en ville montre que lavement baryté, rectoscopie, radio de l'estomac et cholecystographie sont normaux ; par contre le transit du grêle montre une dilution et une fragmentation de la baryte avec hypertrophie des plis signant un "grêle fonctionnel" ; l'examen coprologique révèle l'existence d'une stéatorrhée (acides gras = 33).

L'hospitalisation est donc décidée pour faire la preuve d'un syndrome de malabsorption et en trouver l'étiologie.

- L'interrogatoire rappelle la rareté des épisodes diarrhéiques en dehors desquels les selles sont normales seulement claires ; il n'y a pas d'intolérance au lait, mais la malade en boit peu et mange peu de fromages, par contre on retrouve une intolérance ancienne aux graisses.

- L'examen est négatif, notamment pas d'aphtes ni douleurs osseuses provoquées, ni signes objectif de tétanie.

L'amaigrissement peut être évalué à 8 kg en quelques mois (poids : 42 kg pour 1 m 45).

- La biologie confirme, à plusieurs reprises l'hypocalcémie

(79 mg/l, 78 mg/l ; 88 mg/l) avec hypocalciurie (10 mg/l, 22 mg/l) et hypophosphorémie (32 mg/l ; 47,5 mg/l) ; les phosphatases alcalines sont normales 3,20 (N de 1,5 à 5 u B.R./ml).

- Les radios osseuses révèlent une nouvelle pseudo-fracture au niveau de l'échancrure sciatique droite, un épaissement de la corticale interne du fémur correspondant à une pseudofracture consolidée et une image de même type au niveau de la branche ischiopubienne droite.

- L'examen de la biopsie osseuse montre des lamelles osseuses compactes, tassées les unes contre les autres et très larges. Elles sont d'autre part ramifiées. Le tissu médullaire est peu abondant et il existe une vasocongestion avec plages hémorragiques et oedémateuses. Il n'a pas été observé de ~~nodules ostéocides~~. La coloration au trichrome ne montre pas d'anomalies particulières. Il s'agit donc d'un aspect d'ostéomalacie actuellement en voie de réparation. (Dr KALIFAT)

Par ailleurs :

- l'examen des selles montre qu'elles sont pâteuses, mais moulées et de poids normal (462 g en 3 jours). La stéatorrhée est de 17,5g par 24 h (normalement inférieure à 5 g) dont, pour 11,35 g de graisses totales : 8,40 g de savons et acides gras et 2,95 g de graisses neutres. Les fibres musculaires (digérées ou non) sont très abondantes ; la cellulose digestible très abondante et indigestible abondante. Il n'y a ni parasites, ni déséquilibre de la flore intestinale. La fonction motrice est discrètement augmentée.

- l'hyperglycémie provoquée est normale : flèche de 0,52 g.

- le test au xylose est normal : 32 % d'élimination (normale supérieure à 5 %)

- la vitamine B 12 sérique est diminuée : 150 γ /ml (normale : 300 ± 100)

- par contre le test de shilling est normal : 15 % d'élimination urinaire (Normale > 10 %).

- la NFS montre 3 900 000 globules rouges avec 11,5 g d'hémoglobine, 4200 globules blancs dont 63 % de polynucléaires neutrophiles

3 % d'éosinophiles ; 34 % de lymphocytes ; 0 % de monocytes.

- le fer sérique 94,5 γ % avec une saturation à 378.

- le taux de prothrombine : 100 %

- l'électrophorèse : 65 g de protéines avec 49,5 % d'albumine (soit 32 g) 5,5 % d' α 1 ; 15,5 % d' α 2 ; 13 % de β et 16,5 % de γ .

- l'immuno-électrophorèse a été pratiquée deux fois. Le Dr NURIT notait : une préalbumine augmentée, une albumine diminuée, une α 1 lipoprotéine non visible, l'arosomuccoïde un peu diminuée, les α 1 anti-trypsine et α 2 macroglobulines normales, la transferrine diminuée, la β lipoprotéine normale, les IgA et IgM non visibles et l'IgG normale. Après 3 jours, il notait une nette diminution des IgA et IgM.

Mais le Docteur SULTAN ne retrouve aucune anomalie des immunoglobulines et note seulement une augmentation modérée de l' α 1 antitrypsine et de l'haptoglobine et de l' α 2 macroglobuline. La β 1 c et β 2 A globuline est bien vue. Les dosages semi-quantitatifs des immunoglobulines donnent : IgG : 1200 (N = 1170 $\pm$ 270 mg/100 ml) ; IgA : 270 (N = 220 $\pm$ 80 mg/100 ml) et IgM : 88 (N = 120 $\pm$ 50 mg/100 ml).

En outre, l'exploration digestive est complétée par un transit gastro-duodénal qui est normal et surtout une biopsie de la muqueuse du grêle. A la loupe binoculaire on voit une muqueuse plate. Au microscope on note une atrophie villositaire totale avec discrète sclérose interstitielle du chorion et infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire. La lamina propria apparaît également dissociée. Il existe à ce niveau des phénomènes exsudatifs. Les tubes glandulaires des cryptes montrent des cellules dont certaines sont différenciées, basophiles avec d'assez nombreuses figures de mitoses. Les cellules coliciformes paraissent proportionnellement augmentées.

En conclusion "il s'agit d'une atrophie villositaire totale avec aspect de régénération ; aucune cause étiologique n'est décelable à l'étude histologique" (Dr KALIFAT).

Cependant, devant cette atrophie villositaire et son contexte le diagnostic de maladie coeliaque est porté . La malade sort donc du Service avec un régime sans gluten strict, et 30 gouttes par jour du composé H 4682 (soit 150 γ de 25 hydroxycholecalciférol ou environ 40 000 u de vitamine D), et 2 comprimés de calcium forte.

Elle est revue six mois plus tard. Son amélioration n'est pas nette, son poids est stationnaire. L'interrogatoire révèle alors des écarts de régime très nets. Ce n'est qu'à partir de cette date (juin 1973) que la malade accepte de suivre rigoureusement son régime. Dès la fin du mois d'août, l'amélioration est évidente : l'état général est bon, elle a repris ses activités à la ferme, a grossi de 2 kg et ne souffre pratiquement plus. La calcémie est alors à 92 mg, la calciurie à 39 mg/24 heures.

Fin octobre, un nouveau bilan biologique montre une calcémie normale à 97 mg de même qu'une calciurie à 110 mg/24 heures. Malheureusement la malade refuse une nouvelle biopsie de muqueuse du grêle qui apporterait la confirmation histologique de l'amélioration de sa maladie.

En CONCLUSION, il s'agit d'une femme de 59 ans qui depuis 2 ans, se plaint de douleurs osseuses intenses. L'accentuation de ses algies lui fait consulter un rhumatologue qui diagnostique une ostéomalacie d'apport. Devant sa vitamino-résistance et la notion d'épisodes diarrhéïques (très rares) depuis 5 à 6 ans on évoque une malabsorption digestive, diagnostic confirmé par la biologie et précisé par la biopsie du grêle qui est celle d'une maladie coeliaque de l'adulte.

Le traitement sans gluten et la vitaminothérapie (6000 u de 25 hydrocholecalciférol) sont institués. Aucun résultat n'est obtenu au bout de 6 mois, mais la malade avoue ne pas suivre le régime.

Dès l'institution de l'exclusion rigoureuse du gluten, la sensation de "bien-être digestif", la disparition des douleurs, la normalisation du bilan phospho-calcique et la prise de poids prouvent son efficacité.

	DIARRHÉE			DÉNUTRITION	ETUDE DE L'ABSORPTION							SYNDROME CARENTIEL							
	Durée d'évolution et caractères	Signe révélateur	Poids des selles g/j		Graisses fécales/24 h gr	H.G.P.	Xylosurie	Vitamine-mle B 12	Test de schilling	Folates ng/ml	Albumine g/l	Cholestérol g/l	G.R. (M)	Hb en %	VGH	GB	Fer sérique %	T.P.	
NOMS																			
GON	Méconnue	Non	425 718	+++	3,39 6,14	Nle	0,96%		2,6%		25			7,1	1,14	2200		40 %	
HUS	35 ans intermittente	Non	148	+++	13,5	Nle	13,3%	650 1100		I 1,7	27	1,4	3	10,3	1,07	4800	125	30 %	
HAM	? intermittente	Non	153	0	17,5	Nle	32%	150	15 %		29	?	3,9	11,5	0,92	4200	94,5	100 %	
Chiffres normaux					6g		5%	300+ 100	10%	7	40 à 45	1,5 à 2,5	4,5 à 5 M	13 à 15g	1		100 à 140	90 à 100 %	

TROUBLES SECONDAIRES A L'ENTEROPATHIE

	COPROLOGIQUES		RADIOLOGIQUES			HISTOLOGIQUES (BIOPSIES DU GRELE)			
	Poids des selles/jour	Stéatorrhée g/24 h	Transit gastro-duodénal	Transit du grêle + durée	Lavement baryté	Atrophie villositaire	Hyperplasie glandulaire	Infiltrat inflammatoire du chorion	Atteinte revêtement épithélial
CON	425	3,30 6,14	Nl	grêle fonctionnel	Nl	duodénum +++ jéjunum +++ 3/4 iléon ++ fin iléon +	oui	oui	oui
HUS	148	13,5	duodénite sans ulcère	grêle fonctionnel - de 2 h	Nl	+++	oui	oui	oui + ulcérations duodéno-jéjunales
HAM	153	17,5	Nl	grêle fonctionnel Durée Nle	Nl	+++	oui	oui	oui

EXPLORATIONS DIGESTIVES

SIGNES CLINIQUES, BIOLOGIQUES, RADIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES

DE L'OSTEOMALACIE

	Sexe	Age	SIGNES CLINIQUES				SIGNES BIOLOGIQUES			
			Douleurs osseuses	Signe Révéléateur	Durée d'évolution	Tétanie Subj. Obj.	Fractures spontanées	Calcémie mg/l	Phosphatémie	
GON	F	64	+++	Oui	4 ans	++ +	4	52 57 60	8 11 26	
HUS	F	61	+	Non	10 ans	+ 0	0	65 58 55 62	13,9	
HAM	F	59	++	Oui	3 ans	+ -	0	79 78 88	32 47,5	

SIGNES BIOLOGIQUES			SIGNES RADIOLOGIQUES		SIGNES HISTOLOGIQUES
Phosphatases alcalines	Calcémie mg/l	Phosphaturie mg/l	densité osseuse	Stries de Looser Milkman	Après plusieurs mois de traitement vitamino-calcique.
16 u.B	5 7	840 240	+	+	Corticale amincie Pas de bordure ostéoïde
110 125 130 (NI 30 - 85)	4,2	243	0	0	
3,2 u.B	10 22	800 380	+	+	Lamelles osseuses compactes, très larges, ramifiées pas de bordure ostéoïde, ostéomalacie envoie de réparation

HISTORIQUE

Plusieurs auteurs se sont penchés sur l'historique de la maladie coeliaque (37) (59) :

C'est en 1888 que GEE décrivit, chez l'enfant la maladie coeliaque, mais il faut attendre 1931 pour que THAYSEN dresse le parallèle chez l'adulte. L'ignorance de sa pathogénie lui vaut alors de nombreuses appellations : stéatorrhée idiopathique, malabsorption primaire, sprue non tropicale, sprue coeliaque, sprue idiopathique.

Ce n'est qu'en 1950 que DICKE montre le rôle nocif du gluten justifiant ainsi le nom d'"entéropathie induite par le gluten". Puis en 1952, PAVLEY découvre sur des prélèvements biopsiques faits lors d'une laparotomie ce qui deviendra la définition histologique de la maladie : l'atrophie villositaire intestinale avec infiltration inflammatoire de la paroi. A partir de 1957, les biopsies jéjunales per-orales permettent la confirmation du diagnostic.

Le rachitisme et l'ostéomalacie ont été identifiés beaucoup plus précocément, au 19ème siècle sous le nom de la "maladie des os mous", maladie que l'on traitait par l'huile de foie de morue. Il fallut attendre LOOSER (1920) et MILKMAN (1930) pour connaître les signes radiologiques puis biologiques de cette maladie, et ALBRIGHT en 1946 pour avoir la liste complète de ses étiologies.

Cependant depuis longtemps on connaissait l'existence de troubles osseux au cours de la maladie coeliaque. Dès 1908, HERTER évoqua la présence de ces troubles du métabolisme phospho-calcique et c'est en 1927 que HOLDST décrivit la première observation d'une forme compliquée de fractures de côtes spontanées. En 1932, paraît la première série de 15 cas d'ostéomalacie au cours de la maladie coeliaque de l'adulte par BENNET, HUNTER et VAUGHAN ; les lésions osseuses sont rapportées à la stéatorrhée constante.

En 1935, le premier cas d'ostéomalacie révélatrice d'une maladie coeliaque de l'adulte sans diarrhée est rapporté par LANGMEAD et ultérieurement MOSS, WATERHOUSE et TERRY démontrent la possibilité d'ostéomalacie sans stéatorrhée, à propos d'une observation.

Quant à la fréquence des formes révélatrices d'une maladie coeliaque de l'adulte, elle est mise en valeur dès 1956 par JUERGENS.

Toutes ces ostéomalacies étaient traitées par la vitaminothérapie à haute dose jusqu'à ce que NASSIM en 1959 insiste sur la vitamino résistante à la vitamine D et l'efficacité du régime sans gluten.

LA MALADIE COELIAQUE

La maladie coeliaque est un syndrome de malabsorption à symptomatologie polymorphe, à expression biologique variable. Le diagnostic est porté grâce aux biopsies étagées du grêle qui montrent l'atrophie villositaire et est confirmé par l'amélioration spectaculaire après exclusion du gluten.

La maladie coeliaque de l'adulte est une affection relativement rare ; sa fréquence étant estimée diversement : 1/3000 dans la littérature anglaise ou canadienne ; probablement beaucoup plus rare en France (moins de 1/10 000).

Elle frappe de façon égale les deux sexes (16) ; une prédominance féminine ayant cependant été notée par certains auteurs (71) ainsi qu'une prédisposition familiale.

CLINIQUE

Le début des syndromes est très variable : souvent à quelques troubles pendant l'enfance (dans 21 cas sur 60 pour STEWART), fait suite une période muette, précédant elle-même la réapparition des troubles. Ailleurs, aucun symptôme n'est retrouvé avant l'âge adulte, voire même la sénescence.

Cette maladie se caractérise par l'association de deux syndromes : un syndrome intestinal fait de diarrhée et de stéatorrhée, d'une part, et d'un syndrome carentiel, d'autre part ; ces deux types de désordre pouvant d'ailleurs être soit isolés, soit le plus souvent et à des degrés variables, associés.

La diarrhée : c'est le signe d'appel le plus fréquent souvent évident, parfois retrouvé seulement par l'interrogatoire, celle-ci étant inavouée ou méconnue par le malade lui-même. Ailleurs, elle est absente : BOOTH : 26 cas sur 55 (7) ; MANN : 15 cas sur 21 (41) ; STEWART 38 cas sur 60 (71), BERNIER 13 cas sur 31 (61).

Cette diarrhée est faite soit de selles grasses, pâteuses, mousseuses, jaunes claires témoignant d'une stéatorrhée soit simplement molles ou encore très liquides. Elles ne contiennent ni sang, ni glaires, ni pus.

Elle est le plus souvent modérée (300 à 500 g/24 h) peu gênante, rarement elle est monstrueuse (1 kg) à l'origine de troubles de déshydratation.

Souvent, elle s'associe à des troubles digestifs vagues tels : épisodes douloureux abdominaux (MANN : 29 %), lenteur de digestion, ballonnements, borborygmes. L'examen de ces abdomens météorisés reste négatif.

La suite de l'examen peut révéler des signes témoignant du syndrome carentiel : altération de l'état général, asthénie, anorexie donc amaigrissement (MANN : 48 % cité par CROFT (18) et GENT (25)) pouvant être masqué par des oedèmes le plus souvent des membres inférieurs. (MANN : 29 %) ; pâleur cutanéomuqueuse avec parfois glossite (STEWART 3 %) stomatite aphteuse, peau sèche, ongles cassants, hématomes. DOE a même décrit des signes relevant d'une vascularite, rhushs cutanés, éruptions papuleuses ou érythémateuses, voire ulcérations cutanées (20 bis).

Enfin la tétanie et les douleurs osseuses sont les manifestations de l'ostéopathie, nous les étudierons plus particulièrement.

Ainsi devant l'un quelconque de ces symptômes de carence, n'ayant pas fait sa preuve étiologique, associé ou non à une diarrhée, il faut penser à la maladie coeliaque et engager des investigations : examens radiologiques et aussi biologiques, mais c'est la biopsie étagée du grêle qui, seule pourra affirmer le diagnostic.

RADIOLOGIE

Le transit baryté du grêle, de technique difficile, montre un transit oro-coecal normal voire même allongé, des signes dits de "grêle fonctionnel" (85 %) : segmentation, dilution, éparpillement de la baryte, signes sans aucune spécificité. Mais trois signes ont une valeur d'orientation beaucoup plus grande : la dilatation jéjunale (sans sténose sous-jacente), l'augmentation de l'espace interplis, la rigidité et le parallélisme des parois. Cet examen est indispensable dans toute stéatorrhée car non seulement il peut comme nous venons de le voir, orienter vers la maladie coeliaque, mais aussi il permet d'éliminer une tumeur du grêle.

Quant au transit gastro-duodéal et au lavement baryté, ils sont normaux. Ainsi élimine-t-on une tumeur, une diverticulose, une iléite inflammatoire.

BIOLOGIE

Bien que non spécifique, la biologie permet d'explorer la malabsorption intestinale et ses conséquences.

Le bilan comporte trois groupes d'examens :

- l'examen coprologique,
- une étude de l'absorption intestinale proprement dite,
- enfin l'appréciation du retentissement de la malabsorption sur les constantes biologiques générales.

L'examen des selles doit être fait chez un malade ingérant de 50 à 100 g de graisses par jour. Il met en évidence la stéatorrhée faite d'acides gras et de savons. Le dosage pondéral des graisses, fait sur un minimum de 3 jours, confirme un taux supérieur à 5 g par 24 heures qui peut même atteindre 20 à 30 g. Cette stéatorrhée considérée comme un signe fondamental de la maladie est cependant inconstante. CREAMER et GENT ne la retrouvent pas dans 25 % des cas (25), BERNIER dans 26 % (61), STEWART 11 fois sur 60 (71), MAC DONALD 4 fois sur 17 (39), BOOTH (7) 6 fois sur 21, COOKE 2 fois sur 120 (16), MANN 7 fois sur 20 (41). L'examen des selles permet en outre d'éliminer une parasitose.

Les tests d'absorption intestinale permettent d'étudier l'absorption proximale d'une part et distale d'autre part. Sont témoins de l'absorption proximale : le test au D-xylose, l'hyperglycémie au glucose et au lactose, le dosage de l'acide folique. Quant à l'absorption distale, elle est appréciée par le test de Shilling.

Le test au xylose (12) se fait par dosage de la xylosémie deux heures après l'ingestion de 25 g de xylose dilués dans 250 mg d'eau. Si la xylosurie autrefois pratiquée n'était pas très fidèle (chevauchement très important entre zones normales et pathologiques), la xylosémie au contraire est considérée comme la meilleure épreuve biologique d'une fidélité presque constante : STEWART 97%, BERNIER 100%, MANN 95%, COOKE 90%.

L'hyperglycémie orale au glucose semble un test beaucoup moins fidèle et pratiquement abandonné, une courbe plate (dénivellation infé-

rieure à 0,30 g/l) n'est retrouvée que dans 25 % des cas par BERNIER, 38 % par MANN, mais cependant 84 % par STEWART.

L'hyperglycémie au lactose par contre est très fréquemment plate mais la fréquence de l'intolérance au lactose dans la population lui enlève toute sa valeur.

Le test d'absorption de l'acide folique se fait par comparaison entre l'excrétion urinaire d'acide folique après injection intramusculaire et après ingestion par voie buccale (normalement 70 %, dans la maladie coeliaque moins de 20 %). C'est un test très fidèle : STEWART 88 %, BERNIER 100 %, NEISH et WILLOUGHBY 100 %, COOKE 94 %). Il peut être couplé avec le D-xylose qui, lui, peut être quelquefois perturbé par pullulation microbienne. La corrélation est alors excellente. L'acide folique peut aussi être dosé par microbiologie, le taux est alors normalement supérieur à 7 ng/ml, mais cette technique est peu utilisée. Enfin l'épreuve de charge en folates permet aussi d'étudier l'absorption de l'acide folique.

L'absorption de la pyridoxine et celle de l'acide ascorbique sont étudiées beaucoup moins couramment car leurs résultats sont très infidèles.

Quant à la vitamine B 12, on l'étudie soit par dosage du taux sérique (300 ± 100 gammas) soit par le test de Shilling : après saturation en vitamine B 12, on fait absorber de la vitamine B 12 marquée dont on a étudié l'élimination urinaire (normalement supérieure à 10 ou 15 % de la quantité ingérée). Ces tests ne sont, le plus souvent, pathologiques que dans les formes étendues jusqu'à l'iléon avec stéatorrhée importante : COOKE 20 %, MANN 78 %, STEWART 37 %, PROST 70 %. Ainsi donc la xylosémie et les folates perturbées confirment la malabsorption, le test de shilling laisse présumer de l'étendue des lésions.

D'autres examens étudient le retentissement de cette malabsorption sur les constantes biologiques générales.

L'anémie est fréquente, elle peut être soit microcytaire et hyposidérémique, soit macrocytaire (dans 30 cas sur les 120 de COOKE (16)) plus rarement franchement mégalo-blastique. Le taux d'hémoglobine peut être abaissé ; COOKE sur 120 malades trouve 20 cas dont l'hémoglobine est inférieure à 8,5 g. Cette anémie peut être due à la carence en fer comme en témoigne le taux de fer sérique (COOKE 91 %), à la carence d'acide folique (on peut retrouver alors une leucopénie, associée ou non à une hypovitaminose B 12). Le frottis sanguin revêt quelquefois un aspect très évocateur : association de microcytes et de macrocytes avec corps de Howell-Jolly (49).

L'albumine est presque constamment abaissée (MANN dans 84 % des cas, PROST 4 fois sur 6).

Enfin, comme nous l'avons vu dans nos trois observations, les anomalies du métabolisme phosphocalcique sont fréquentes, hypocalcémie, hypocalciurie, hypophosphorémie, augmentation des phosphatases alcalines.. Nous les étudierons en détail dans la seconde partie.

Par ailleurs, les fonctions rénales sont normales de même que les fonctions hépatiques.

En conclusion, la biologie peut permettre de faire un diagnostic de malabsorption devant une diarrhée ou tout autre syndrome extra-digestif. Elle peut orienter vers la maladie coeliaque voire même renseigner sur l'étendue des lésions, mais, nous l'avons vu, les résultats sont très variables et inconstants. Donc la perturbation de l'une quelconque de ces épreuves ou des images de "grêle fonctionnel" doit suffire à faire entreprendre des biopsies étagées du grêle. MAC CUISE est arrivé chez un malade au diagnostic de maladie coeliaque de l'adulte avec, pour seule anomalie biologique, une chute des folates, la preuve ayant été faite ultérieurement par l'anatomie pathologique. En effet, la carence en folates en l'absence d'une carence d'apport évidente ou d'une multiplication cellulaire anormale reste actuellement le signe biologique le plus constant de la maladie coeliaque.

HISTOLOGIE

En effet, devant tout syndrome de malabsorption, des biopsies étagées du grêle sont indispensables avant tout traitement. Cette biopsie per orale est pratiquée avec une capsule dont le couteau est activé par dépression (capsule de Crosby 1959) ou par transmission hydraulique (capsule de Debray) permettant des biopsies étagées. La progression de la capsule est suivie sous rayons X. Les prélèvements faits sur le duodénum, le jéjunum et l'iléon sont fixés et étudiés tout d'abord au stéréomicroscope. On distingue alors 4 stades ; muqueuse normale : villosité en doigt de gants (I) ; villosités en feuilles (II) ; muqueuse tourmentée, gros plis (III) ; enfin muqueuse plate avec ou sans relief (IV). Les prélèvements sont ensuite fixés dans le bouin alcoolique puis subissent différentes colorations. Histologiquement on distingue 4 stades (44) :

Le degré I non pathologique présente une muqueuse normale composée de trois étages : la base riche en cellules à gobelets et pourvue de quelques cellules argentaffines, le corps comprenant 3/4 de

cellules absorbantes et 1/4 de cellules à gobelets, enfin le sommet fait de cellules absorbantes en cours de desquamation. La hauteur moyenne des villosités est d'environ 550 μ . La crypte correspondante comporte deux territoires : une zone régénératrice faite de cellules indifférenciées et de mitoses, et un cul de sac, lieu d'élection des cellules de Paneth.

Le degré II a une hauteur de villosités normale, mais avec transformation muco-sécrétante : le rapport cellules absorbantes sur cellules à gobelets s'abaisse.

Le degré III marque une atrophie partielle des villosités (inférieure à 500 μ).

Le degré IV correspond à une atrophie sub-totale : villosités inférieures à 400 μ . Les cellules absorbantes, rares, se vacuolisent, la lamina propria est souvent inflammatoire.

Enfin le degré V se caractérise par une atrophie totale : villosités absentes ou inférieures à 100 μ . La muqueuse prend un aspect colique : épaissie par accroissement des cryptes et augmentation des mitoses.

Les quatre anomalies qui caractérisent la maladie coeliaque sont donc :

- l'atrophie villositaire subtotale ou totale avec disparition du relief de la muqueuse.

- l'atrophie des cryptes, très riches en mitoses.

- l'altération de l'épithélium de revêtement cubique, à noyau central, infiltré de lymphocytes, souvent pluristratifié. La bordure en brosse présente des microvillosités réduites en taille et en nombre.

- L'infiltration lymphoplasmocytaire dense du chorion intestinal.

Mais il faut noter que :

- ces lésions bien qu'évocatrices ne sont pas pathognomoniques de la maladie coeliaque de l'adulte, nous le reverrons.

- il existe dans la maladie coeliaque de l'adulte une corrélation anatomo-clinique absente dans les atrophies villositaires secondaires (44)

En effet, dans tous les cas, l'atrophie duodéno-jéjunale est plus importante que l'atrophie iléale. Dans les cas d'atrophie diffuse la malabsorption est globale et porte sur les graisses, les sucres, la vitamine D, l'acide folique, la vitamine B 12. Par contre, dans les cas d'atrophie purement proximale la malabsorption est dissociée épargnant toujours la vitamine B 12 et le plus souvent les graisses comme en témoigne la discrétion ou l'absence de la stéatorrhée.

Ainsi BERNIER constate que la stéatorrhée croît avec l'extension en longueur de l'atrophie et de la sévérité de l'atteinte iléale. STEWART (71) sur 50 cas note une corrélation linéaire entre le chiffre de la

stéatorrhée et l'absorption de la vitamine B 12. Une stéatorrhée importante au cours d'une maladie coeliaque strictement localisée au grêle supérieur doit donc faire rechercher une cause associée de malabsorption des graisses : déficit biliaire notamment par pullulation microbienne, insuffisance de la digestion enzymatique, entéropathie exsudative, pancréatite.

Ainsi donc en l'absence d'une biopsie iléale l'existence d'une muqueuse plate à la biopsie jéjunale d'une part et d'une stéatorrhée d'autre part, évoque une maladie coeliaque diffuse.

Au total, la biologie a fait la preuve de la malabsorption, la biopsie celle de l'atrophie villositaire (diffuse ou non) mais l'amélioration sous régime sans gluten (et pour certains la rechute à son arrêt) sont nécessaires au diagnostic définitif d'intolérance au gluten.

Encore appelée entéropathie au gluten, la maladie coeliaque est due à une intolérance au gluten. C'est en 1950 que DICKE, chez l'enfant, montre le rôle nocif des farines de blé et de certaines autres céréales, puis avec WEIJERS et VAN DE KAMERS, il précise que le facteur responsable est la fraction protidique de ces céréales : la gliadine du gluten. En 1952, MAC IVER identifie chez l'adulte la même intolérance faisant le lien entre maladie coeliaque de l'enfant et maladie coeliaque de l'adulte.

En effet, le gluten est une fraction protéique représentant 10 à 15 % du poids de la farine de blé, de seigle, ou d'avoine que l'on peut extraire sous forme de résidu insoluble en dissolvant la farine dans l'eau en milieu salin. Il est composé de plusieurs fractions de protéines, albumine, athins, gluténines et gliadine. FRAZER a montré, qu'après action peptique et trypsinique, la fraction restante a toutes les propriétés toxiques du gluten (fraction III de Frazer) et que, par contre après hydrolyse totale du gluten en acides aminés la toxicité n'existe pas.

Par ultracentrifugation DISSANAYAKE (21) a divisé la fraction III de FRAZER en trois fractions A B et C de poids moléculaire croissant. Il mit en évidence sur trois volontaires que, seules les fractions B et C étaient toxiques. D'autres expériences ont montré que l'effet toxique de la fraction B apparaît dès la 6ème heure.

CORNWELL fractionna récemment par chromatographie 10 fractions majeures du gluten. La muqueuse intestinale des témoins digère parfaitement ces 10 fractions. Par contre celle des porteurs de maladie coeliaque de l'adulte laisse la fraction 9.

Le mécanisme d'intolérance au gluten est encore mal étudié. Plusieurs théories s'affrontent :

- la théorie par erreur congénitale du métabolisme
- la théorie immunitaire
- et la théorie mixte, actuellement la plus communément admise.

La théorie selon laquelle il s'agirait d'une erreur congénitale du métabolisme a été avancée par WEIJERS et VAN DE KAMERS : un déficit enzymatique constitutionnel inhiberait la scission du petit polypeptide

toxique qu'est la gliadine, en acides aminés inoffensifs. Non dégradée, la gliadine pénétrerait dans les cellules intestinales qu'elle détruit.

Sont en faveur de cette théorie : les cas familiaux d'une part, les résultats de l'histochimie d'autre part.

En effet, la fréquence des cas familiaux a frappé de nombreux auteurs : DAVIDSON a trouvé 9,2 % de stéatorrhée dans les familles de 130 malades atteints de maladie coeliaque de l'adulte; COOKE (16) plus de 10 % dans 100 familles, THOMPSON constate que 15 parents et grand-parents de 104 malades sont atteints, BOYER trouve 5 % des parents de 50 malades. CARTER chez les familles de 88 malades signale une fréquence 60 fois plus élevée que dans la population normale. (fréquence de 1/50ème dans les familles étudiées contre 1/3000 dans la population anglaise). Plus récemment MAC DONALD a fait 207 biopsies du grêle chez 96 ascendants et collatéraux de 17 malades. Il a découvert 11 maladies coeliaques dont 4 étaient totalement asymptomatiques (39).

La famille la mieux étudiée fut celle d'un homme de 56 ans, 36 biopsies furent faites chez les frères, soeurs, neveux, enfants et petits enfants. Une fille, un neveu, une nièce et un frère avaient une atrophie villositaire. En outre, le père, non biopsié avait une diarrhée chronique depuis une trentaine d'années. MAC DONALD en conclut que de toute évidence, la maladie coeliaque est héréditaire. Mais le mode exact de transmission reste incertain ; il s'agit cependant d'après lui d'un "caractère dominant à pénétrance faible". TOWLEY par contre, pense qu'il s'agit d'un déficit enzymatique héréditaire transmissible selon le mode récessif et ce, par analogie avec la déficience en sucrase - isomaltase. De même que dans ce déficit les hétérozygotes pourraient développer un "syndrome coeliaque" sous l'effet de certains facteurs : autre maladie intestinale - âge (75). Quant au sexe, une nette prédominance féminine a été notée par certains : CARTER, HARDWICK et MAC DONALD (2 filles pour 1 garçon). Ne sont pas de cet avis HALPERN (21 garçons pour 20 filles), BLACK (92 garçons pour 89 filles).

D'autre part, l'histochimie a révélé la diminution de plusieurs activités enzymatiques. Ce déficit porte principalement sur l'ATP - ase, la 5 - nucléotidase, la glucose - 6 - phosphatase, la monoamine-oxydase, la leucine-aminopeptidase et l'alactase (16) (33). Ces enzymes existent normalement dans la zone II décrite par PADYKULA, c'est-à-dire les cellules absorbantes très différenciées qui tapissent les parois villositaires et qui, justement, dans la maladie coeliaque sont détruites. Sous régime sans gluten, parallèlement à l'

amélioration clinique, l'équipement enzymatique se restaure avant même la repousse villositaire, l'ATP-ase, la 5 nucléotidase et la leucine-aminopeptidase sont les premiers à réapparaître. SAMLOFF a d'ailleurs observé une amélioration du transfert cellulaire des graisses dans l'intestin contemporaine à la réapparition de l'activité ATP asique, la diminution de l'ATP ase dans les cellules épithéliales serait donc à l'origine d'un défaut intracellulaire ne permettant plus la synthèse de triglycérides intracellulaires donc la formation des chylomicrons.

Mais ces deux arguments sont attaquables et ne suffisent pas à affirmer qu'une erreur congénitale du métabolisme soit la cause de la Maladie coeliaque de l'adulte. En effet, le caractère familial n'implique nullement l'existence d'un déficit enzymatique congénital, une maladie immunologique héréditaire pouvant parfaitement donner de tels arbres généalogiques. En outre, la multiplicité des troubles enzymatiques, et non l'absence d'un enzyme (comme dans les glycogénoses par exemple) d'une part et la régression de de ces déficits sous régime sans gluten d'autre part, évoquent fortement l'existence de troubles secondaires et non primaires.

Une seconde théorie s'oppose donc à celle-ci, c'est la théorie immunitaire. Selon elle, l'intolérance au gluten serait due à une réaction antigène-anticorps. Elle se base sur plusieurs arguments : non seulement la nature peptidique de la gliadine ; la quantité infime suffisante pour déclencher les troubles mais surtout la découverte d'anticorps contre les fractions solubles de la gléadine (TAYLOR) et de perturbations de l'immunoélectrophorèse.

HALPERN a fait une étude immunologique chez 170 témoins, 38 maladies coeliaques et 151 collatéraux de 18 de ces malades (65 bis). Comme BERGER, FREUNBERG, TAYLOR, il a retrouvé chez les enfants normaux 6,5 % de porteurs d'anticorps antigléadine contre 50 % chez les enfants malades. HEINER, par contre ne retrouve jamais ces anticorps chez les enfants normaux et seulement chez 1/3 des porteurs d'une maladie coeliaque de l'adulte. Différents sont encore les résultats d'ALARCON-SENOVIA qui n'en retrouve pas chez les individus normaux mais de façon quasi-constante dans les maladies coeliaques de l'adulte (15 sur 17).

A ces taux élevés s'ajoutent d'autres faits en faveur d'un phénomène immunitaire : il existe dans le chorion un infiltrat cellulaire important fait de cellules plasmocytaires très riches en anticorps (mis en évidence par immunofluorescence). Cette modification histologique évoque un conflit immunologique au sein de la muqueuse intestinale, conflit à l'origine des dégâts histo-

logiques. Margot SHINER (69), chez l'enfant a étudié la muqueuse au microscope électronique, après absorption de gluten, en comparant à un témoin normal). Chez ce dernier elle constate de grandes vacuoles intraépithéliales sans modification du tissu conjonctif sous-épithélial. Chez les malades apparaissent au contraire des modifications sous-épithéliales telles : un épaissement des fibres (probablement de collagène), une infiltration mononucléaire dense, un oedème de l'endothélium, un épaissement de la membrane locale, tous signes similaires à ceux retrouvés dans la glomérulo-néphrite aigüe par réaction antigène-anticorps (69). Ces études suggèrent donc une variation dans le cheminement cellulaire du gluten et tendent à démontrer que le trouble essentiel siège au niveau de la sous-muqueuse plutôt que de la muqueuse.

Evoque aussi ce conflit l'existence d'anomalies de l'immuno-électrophorèse, les plus fréquentes étant une chute soit des IgM, soit des IgA.

HOBBS et HEPNER ont découvert une déficience en IgM chez 2/3 de leurs malades, de même BROWN retrouve une chute des IgM chez 6 de ses 11 malades non traités et chez 2 des 7 traités. Il constate aussi 13 fois une IgA légèrement abaissée. Cette chute des IgM ne semble pas en rapport avec une augmentation du catabolisme, une altération de la diffusion ou une fuite gastro-intestinale excessive.

Les IgM remontent sous traitement et BROWN conclut que ce déficit en IgM est dû à un défaut de synthèse par dysfonctionnement lymphoréticulaire (peut-être notamment une atrophie splénique).

La baisse des IgA est la seconde perturbation retrouvée, ayant motivé la publication de 20 observations. Dans la population, elle existe chez une personne sur 500 selon BOOTH ou 1 sur 700 selon BACHMANN. Elle est soit asymptomatique soit coexistante avec une affection telle une ataxie téléangiectasique, une thyroïdite, des infections respiratoires récidivantes, enfin une maladie coeliaque. En effet, CRABBE, HEREMANS, MANN ont décrit plusieurs atrophies villositaires sensibles au gluten, où coexistait un déficit en IgA dans le sang mais aussi dans toutes les sécrétions (salive, suc intestinal, larmes). L'immunofluorescence du chorion intestinal révèle une disparition quasi totale des plasmocytes à IgA alors que la densité des plasmocytes à IgM est normale. Cette chute des IgA, contrairement aux IgM persiste même sous traitement lorsque la stéatorrhée a disparu. CRABBE en conclut qu'il s'agit donc d'un phénomène primaire et non d'un trouble secondaire à la malabsorption ou à la malnutrition (17). Cette absence de l'IgA sécrétoire serait un facteur favorisant les agressions permanentes par antigènes bactériens, viraux, parasitaires ou alimentaires

eux-mêmes à l'origine de l'atrophie villositaire.

En fait cette théorie immunitaire n'est pas suffisante pour expliquer toutes ces perturbations :

- l'existence d'anticorps anti~~gli~~adine dans 6,5 % de la population normale met en doute sa valeur dans la maladie coeliaque de l'adulte

- les troubles immunologiques sont variés et aucun d'entre eux ne sont spécifiques. En effet, il peut s'agir soit d'une chute des IgA, soit d'une chute des IgM soit au contraire d'une augmentation des IgA. De plus ces perturbations ont aussi été décrites en dehors du cadre de la maladie coeliaque de l'adulte.

D. CATTAN rapporte un cas de duodéno-jéjunite infectieuse chronique avec carence des IgA sérique et salivaire. Ce fait semble expliquer la fréquence des infections récidivantes qui sont à l'origine d'une atrophie villositaire subtotale. Par conséquent, fait essentiel, chaque épisode de stéatorrhée est déclenché par une infection et jugulé par l'antibiothérapie seule. Dans cette observation les villosités restèrent normales après 5 ans de régime ordinaire (13).

Ni cette théorie immunologique, ni la théorie par erreur du métabolisme congénital ne pouvant être retenues seules, mais chacune d'entre elles étant basée sur des arguments de valeur, une théorie dite mixte est maintenant admise couramment. Elle n'explique pas le mécanisme intime de la maladie mais fait intervenir conjointement les deux théories : la maladie coeliaque de l'adulte serait une maladie due à un trouble congénital du métabolisme à l'origine d'un conflit immunologique (un déficit enzymatique congénital favoriserait l'accumulation d'un peptide issu de la gléadine dans les cellules intestinales qu'il détruirait ; l'altération anatomique de la muqueuse, expliquerait l'aggravation du déficit enzymatique qui devient polymorphe et le passage, à travers la muqueuse de grosses fractions protéïques antigéniques, responsables de l'apparition d'anticorps non spécifiques).

EVOLUTION ET TRAITEMENT

L'évolution spontanée se fait vers l'aggravation et les complications (16) ; certaines sont fréquentes : osseuses, néoplasiques, neurologiques, d'autres rares et discutées tel le mycoedème, le diabète et les ulcérations jéjunales.

Les complications osseuses sont après les anémies, la seconde cause de découverte des maladies coeliaques de l'adulte, elles seront le but de la seconde partie.

Les complications neurologiques sont retrouvées chez 59 des 96 malades de SENCER, il s'agit d'une neuropathie myéloradiculaire progressive et irréversible. Elle affecte essentiellement les jambes : engourdissement, picotements, douleurs, asthénie, pas chancelant, l'ataxie devient vite le signe essentiel ; les cutanés plantaires sont en flexion. Cette neuropathie apparaît chez des malades ayant une stéatorrhée, sans absence de facteur intrinsèque. La vitamine B 12, l'acide folique, les corticoïdes ne stoppent pas l'évolution. Quant au régime sans gluten, son efficacité n'est guère plus brobante : certains malades développent même une neuropathie sous régime. Seule la pyridoxine à haute dose semble apporter une amélioration, les autopsies ont montré qu'il s'agit d'une **démyélinisation** par plaques irrégulières des cordons postérieurs et postéro-latéraux avec dégénérescence axiale variable. Ailleurs, on retrouve les mêmes lésions que dans la dégénérescence wallérienne (16). Les lymphomes sont aussi une complication fréquemment décrite de la maladie coeliaque. Le rôle prophylactique du régime sans gluten, souvent évoqué, n'a jamais pu être prouvé. La découverte de ce lymphome se fait souvent à l'occasion d'une rechute de la maladie, malgré le maintien du régime. De plus pour HARRIS, d'autres tumeurs malignes se développent aussi avec une fréquence plus grande. Ainsi donc sur 202 maladies coeliaques, il compte 15 lymphomes, 4 maladies de Hodgkin, 13 cancers digestifs dont 6 carcinomes de l'oesophage, 3 de l'estomac, 1 du colon, du rectum, de l'anus et de la langue ; mais aussi 1 cancer du poumon, de l'ovaire de la peau et de la vessie ; pourcentage nettement supérieur à ceux de la population "saine" (26). Cette fréquence anormale est-elle la conséquence d'une perturbation immunologique coexistant avec la maladie coeliaque et la favorisant ou bien la maladie coeliaque elle-même favorise-t-elle le développement des tumeurs.

Beaucoup plus rare est le problème des ulcérations jéjunales décrites par plusieurs auteurs et que nous avons retrouvées à l'autopsie de Mme HUS...

Cette malade qui est venue consulter pour douleurs épigastriques et altération de l'état général depuis six mois, et qui présentait depuis 30 ans des épisodes de diarrhée chronique. Le diagnostic de maladie coeliaque fut porté sur l'aspect atrophique de sa muqueuse jéjunale mais le régime sans gluten fut plus ou moins bien suivi et trois semaines plus tard, elle fut réhospitalisée dans un tableau de cachexie extrême, de fièvre avec coprocul-ture positive, anémie profonde, chute du TP. Elle mourut rapidement malgré les essais d'alimentation parentérale.

S'agit-il ou non d'une authentique maladie coeliaque sur laquelle s'est greffé une complication : les ulcérations, ou d'une autre maladie ?

JEFFRIES nie l'unicité de ces troubles et décrit un syndrome fait de l'association d'une malabsorption intestinale et d'ulcérations jéjunales aspécifiques non granulomateuses (13 cas). Il différencie ce syndrome de la malabsorption de la maladie coeliaque sur les critères suivants :

- le tableau clinique est souvent plus aigu avec fièvre
- l'atrophie villositaire n'est retrouvée que 3 fois sur 4, et lorsqu'elle existe, elle est faite de plages atrophiées jouxtant des plages normales.
- l'absence de réponse favorable au régime sans gluten mais l'efficacité d'une résection de la zone ulcérée
- l'évolution rapide vers la mort, souvent dans un tableau d'occlusion (32).

Toute différente est la position de BAYLESS ; il rapporte le cas d'un homme de 37 ans, porteur d'une maladie coeliaque équilibrée parfaitement par le régime sans gluten qui, 7 ans plus tard rechute sans arrêt du régime. La biopsie montre alors des ulcérations jéjunales aspécifiques diffuses ; il meurt 11 mois plus tard des suites d'une perforation. BAYLESS conclut alors, qu'il s'agit là d'une complication de la maladie coeliaque, toute autre étiologie ayant été écartée : prise de potassium, tuberculose, mycose, fièvre typhoïde, dysenterie bacillaire, syphilis, maladie de Crohn, lymphome, cancer, Zollinger-Ellison et prise de corticoïdes. A l'appui de cette théorie BAYLESS retrouve dans la littérature 15 observations identiques. Ces ulcérations sont apparues chez des maladies coeliaques authentifiées : 7 avaient répondu au régime sans gluten, 6 avaient des biopsies typiques, 1 avait eu une maladie coeliaque dans l'enfance ; 4 n'étaient par contre que des maladies coeliaques probables (1).

Plus récemment, MORITZ décrit le cas d'un malade ayant un syndrome de malabsorption et des ulcérations jéjunales aspécifiques. 2 résections intestinales ont apporté une rémission mais le régime sans gluten a été suivi

d'une reprise de poids spectaculaire (50). Il semble donc que ces ulcérations jéjunales soient une complication de différentes atteintes intestinales :

- dans certains cas rien ne permet de dire qu'il s'agisse d'une maladie coeliaque (par exemple cas N° 3 de JEFFRIES)
- dans certains cas, il existe certainement une maladie coeliaque (malade de Moritz)
- dans certains cas le diagnostic de maladie coeliaque est certain ou hautement probable, malade de BAYLESS, Mme HUS...)

Mais cette évolution vers les ulcérations et la mort rapide est très rare car nous l'avons vu, si le traitement ne peut pas toujours empêcher l'apparition d'un lymphome ou de complications neurologiques, il entraîne cependant très rapidement une régression clinique puis biologique et enfin histologique.

TRAITEMENT

Il comporte d'une part le régime sans gluten, d'autre part, le traitement des troubles secondaires à la malabsorption :

- alimentation riche en protides
- compensation des carences vitaminiques et nutritionnelles (vitamine D calcium, fer...)
- réanimation veineuse pour corriger les désordres hydroélectrolytiques dans les diarrhées profuses.
- enfin dans des cas très particuliers (formes très sévères d'emblée ou rechutes malgré l'exclusion du gluten), corticothérapie très prudente.

Mais le point fondamental du traitement est la suppression complète et définitive du gluten. Le régime sans gluten exige l'exclusion totale des farines de blé, de seigle, d'orge et d'avoine. Il pose donc en pratique des problèmes considérables car non seulement la gliadine est présente dans tous les aliments faits à partir de céréales tels le pain, les pâtes... mais aussi on la retrouve dans d'innombrables produits de l'industrie alimentaire. La mise en route de ce traitement impose donc l'hospitalisation mais aussi l'éducation et la surveillance du malade par une équipe diététique. Les écarts de régime volontaires ou involontaires sont en effet responsables, très fréquemment de rechutes ; une quantité infime de gliadine étant suffisante pour réinduire les troubles.

Ce régime sans gluten entraîne une amélioration clinique spectaculaire et rapide ; quelquefois dès le 3ème ou 4ème jour le malade ressent une sensation profonde de bien-être, inconnue jusqu'alors, disparition complète de l'asthénie, impression de confort digestif, puis en quelques semaines le poids

augmente, la diarrhée n'existe plus. Plus lente est la régression biologique ; les tests de malabsorption nécessitent quelquefois plusieurs mois avant la normalisation. Quant à l'amélioration histologique elle est encore plus retardée et paraît dissociée par rapport à l'état clinique et aux tests d'absorption. Elle commence par une réparation des anomalies entérocytaires puis par une repousse villositaire. Elle se fait constamment de bas en haut ; les lésions iléales habituellement moins sévères se réparant les premières (6). La restitution ad-intégrum n'est pas constante, les lésions duodéno-jéjunales restent parfois prononcées, même après des délais prolongés (plus d'un an) ; RUBIN a donc parlé d'irréversibilité à ce niveau.

Quoiqu'il en soit, l'efficacité à long terme de ce régime sans gluten est diversement appréciée : critère diagnostique indispensable pour certains, elle n'atteint que 70 à 93 % des cas pour d'autres. En fait, il ne s'agit pas d'échecs vrais du traitement mais essentiellement d'erreurs de régime étant donné les restrictions intenses qu'il impose. Ainsi donc devant tout échec apparent au régime, il faut essayer de déceler une faille aussi minime soit-elle dans le régime et ce n'est qu'ensuite que le diagnostic devra être remis en cause recherchant les autres étiologies d'atrophie villositaire ou un facteur associé de malabsorption telle une insuffisance pancréatique ou une pullulation microbienne intra-luminale (xylosémie avant et après 4 à 5 jours de traitement par les cyclines) ou une complication surajoutée (tumeur, ulcérations...)

L'arrêt de traitement ou le moindre écart de régime entraînent donc une rechute quasi immédiate clinique puis biologique et histologique. Cette rechute est pour certains une épreuve indispensable au diagnostic. Mais devant les problèmes qu'elle pose de nombreux auteurs l'ont exclue des critères diagnostics. En effet, cette rechute, comme l'a noté BERNIER, est souvent plus grave que la maladie initiale : l'une de ses malades n'a retrouvé son état antérieur que deux ans après la réintroduction (spontanée) du gluten alors que le régime l'avait guérie très rapidement la première fois.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nous venons de voir qu'il est des atrophies villositaires réfractaires au régime sans gluten. En effet, la maladie coeliaque n'est pas la seule étiologie des atrophies villositaires ni des syndromes de malabsorption.

Toute malabsorption doit faire rechercher un certain nombre d'étiologies (44). Certaines sont évidentes par le contexte, secondaires à un acte chirurgical

(gastrectomie, résection iléale, anse stagnante), atteinte hépatobiliaire, sprue tropicale, douleur évoquant une artérite mésentérique. Ailleurs, le diagnostic est moins évident. Ainsi, élimine-t-on par les examens biologiques : une pancréatite; par les examens radiologiques : une maladie de Crohn, une tuberculose, une tumeur carcinoïde ; par la coproculture : la maladie de Whipple.

Quant à l'atrophie villositaire, elle peut aussi relever d'autres étiologies. Si certaines sont retrouvées par l'exploration de l'appareil digestif (lymphome du grêle, rectocolite hémorragique, parasitoses digestives à ankylostomes ou lamblas) d'autres relèvent de causes extra-digestives et mettent l'accent sur le mécanisme immunologique des atrophies villositaires. Certaines sont bien connues : dermatoses (maladie de Duhring-Brocq, psoriasis eczéma), hémopathies malignes (lymphoréticulopathies malignes et cancers), diabète; d'autres causes beaucoup plus rares sont à signaler : tuberculose ganglionnaire, collagénose, néphropathies chroniques, hypoparathyroïdie, hyperthyroïdie... En général, ces atrophies sont d'ailleurs des atrophies partielles ou subtotaux contrairement aux atrophies de la maladie coeliaque. Seuls cependant le lymphome du grêle, la maladie de Duhring-Brocq et les γ globulinémies peuvent donner des atrophies totales.

En conclusion, il faut donc pour rattacher une atrophie villositaire à une maladie coeliaque exiger les critères suivants :

- syndrome de malabsorption clinique et biologique dû à une
- atrophie villositaire de gravité décroissante du grêle proximal à l'iléon
- Avec surtout régression spectaculaire sous régime sans gluten d'abord clinique puis biologique et beaucoup plus tardivement histologique.

RAPPEL DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

L'étude succincte du métabolisme phosphocalcique permettra de mieux comprendre ultérieurement les perturbations qui caractérisent l'ostéomalacie et plus précisément l'ostéomalacie dans la maladie coeliaque de l'adulte.

Cette étude a hautement bénéficié des épreuves radio-actives qui identifient plus particulièrement les mouvements du calcium : absorption digestive, d'excrétion, formation et résorption osseuse. L'exploration est en effet centrée sur le calcium ; le métabolisme du phosphore dépendant souvent de celui du calcium, notamment en ce qui concerne la régulation de la calcémie dont l'importance physiologique est prépondérante.

Le calcium est l'électrolyte le plus abondant de l'organisme et son rôle est essentiel. La croissance, l'ossification mais aussi l'excitabilité neuro-musculaire, la coagulation en dépendent.

Les besoins calciques sont évalués à 600 mg à 1 g par jour chez l'adulte, doublés pendant la grossesse, l'allaitement et les premières années de la vie. Ces apports se font par le lait (1 g/l), les fromages (10 g/kg), les oeufs, les fruits secs et certains légumes. Le poisson et la cervelle sont surtout riches en phosphore.

L'absorption calcique et phosphorée se fait en milieu acide dans le duodénum ou les premières anses jéjunales. 15 à 59 % du calcium ingéré est absorbé (DE GRAZIN - RICH). Le rapport optimum Ca/P doit être compris entre 0,5 et 2.

Le calcium absorbé gagne le fond commun calcique, plaque tournante du métabolisme calcique ; il contient 6 à 7000 mg de calcium métal. Cette notion a été apportée par les études radioactives mais sans que cela corresponde à une définition anatomique précise.

La calcémie a un taux remarquablement stable de 100 ± 5 mg/l. Elle dose à la fois le calcium ionisé (60 mg/l) et non ionisé, lié (35 mg/l) et non lié aux protéines. Seul le calcium ionisé joue un rôle physiologique essentiel. Les liquides intersticiels contiennent environ 1 g de calcium. Des échanges s'établissent avec les liquides cellulaires (11 g) et le tissu osseux. En effet, le calcium osseux est en perpétuel équilibre avec le fond commun calcique, il représente environ 1,100 kg. Il se fixe sur l'os sous la

forme du cristal osseux d'hydroxyapatite $3 \text{ Ca}_3 (\text{PO}_4)_2 \text{ Ca} (\text{OH})_2$.

Chaque jour une quantité égale du calcium est libérée par ostéolyse et retourne au fond commun. De là des pertes obligatoires (450 mg/j) ont lieu par les fèces, la sueur, les urines.

Les pertes fécales sont constituées d'une part du calcium alimentaire non absorbé, variable ; d'autre part du calcium endogène (150 mg).

Les pertes urinaires sont de 150 mg à 200 mg en régime normo-calcique. La calciurie est le résultat d'un mécanisme de filtration (11 g/j) - réabsorption. Pour une calcémie inférieure à 70 mg/l la calciurie peut devenir nulle. Au contraire une fuite exagérée de calcium urinaire peut entraîner une déperdition calcique.

Il est de même pour le phosphore dont l'élimination est essentiellement urinaire.

La régulation de ce métabolisme phospho-calcique se fait à trois niveaux : le tubule du néphron, l'os et les cellules de la muqueuse intestinale (9). Interviennent : la parathormone, la vitamine D, la calcitonine et le phosphore.

Depuis une quinzaine d'années, le rôle de la parathormone a pu être précisé.

Au niveau du rein, elle diminue la réabsorption tubulaire des phosphates mais aussi favorise celle du calcium donc en son absence, on note certes une hypocalcémie mais aussi une hypocalciurie.

Au niveau de l'os elle stimule l'activité ostéolytique de l'ostéocyte après quoi le calcium libéré va rejoindre le calcium plasmatique.

Au niveau de la cellule intestinale elle stimule l'absorption du calcium exogène et la réabsorption du calcium endogène, mais ce, uniquement en présence de vitamine D (11).

La vitamine D donc en corrélation avec la parathormone a un très grand rôle.

Elle est nécessaire à l'absorption intestinale du calcium sous forme d'un de ses métabolites actifs le 1 - 25 déhydroxy-cholécalciférol (1 - 25 DHCC).

Sur l'os, on sait que cette 1 - 25 DHCC favorise, à l'image de la parathormone le transfert du calcium des profondeurs vers l'extérieur (effet Carlson) mais on est moins certain qu'il s'agisse de ce métabolite qui favorise aussi l'accrétion phosphocalcique sur la trame ostéoïde.

En ce qui concerne le rein, on ne possède aucune certitude d'un effet de la vitamine D sur la réabsorption tubulaire du calcium. Il se peut qu'elle ait un rôle direct en particulier sur la réabsorption des phosphates mais rien n'est encore sûr dans ce domaine.

La calcitonine, bien que probablement, peu importante dans les conditions normales, joue un rôle en cas d'excès de calcium. Elle intervient au niveau de l'os en bloquant l'ostéolyse ostéocytaire de manière temporaire et surtout, en bloquant l'activité des ostéoclastes ; elle favoriserait aussi, en opposition avec la parathormone l'hypercalciurie.

Quant au phosphore, on sait maintenant avec plus de précision que la hypophosphatémie s'accompagne d'une augmentation relative du calcium ionisé et par voie de conséquence d'une hypercalciurie. Elle diminuerait aussi la fixation osseuse du calcium pour augmenter le calcium plasmatique et maintenir constant le produit ($Ca \times P$)

En conclusion, trois organes participent de manière primordiale à la régulation du métabolisme phosphocalcique : le tubule rénal, le secteur osseux et la muqueuse intestinale. L'activité de ces trois tissus consiste à fournir au plasma des concentrations calciques optimales.

En cas d'altération de l'un de ces trois organes, la régulation est perturbée. C'est ce qui se passe dans la maladie coeliaque de l'adulte où l'altération des cellules intestinales perturbe l'absorption du calcium pouvant aboutir à plus ou moins longue échéance à une ostéomalacie.

LE SYNDROME OSTEOMALACIQUE

Les ostéomalacies sont définies par deux critères :

- l'un histologique : la persistance sur les travées osseuses normales en nombre et en épaisseur, d'importants territoires non calcifiés de substance ostéïde riche en ostéoblastes

- l'autre pathogénique : l'insuffisance du matériel phosphocalcique livré à l'os par le milieu intérieur, par avitaminose D.

Sous l'unicité du tableau radio-clinique, il convient de distinguer deux ordres de faits selon que l'hypophosphocalcémie résulte d'un excès de déperdition ou d'un défaut de fourniture :

- les ostéomalacies d'élimination ; elles sont rares et résistantes à la vitamine D.

- les ostéomalacies d'apport ; elles sont les plus communes et la carence en vitamine D est le facteur primordial ce qui explique leur sensibilité à cette vitamine.

Les ostéomalacies d'origine rénale qui ne représentent que 5 à 10 % sont faciles à écarter car, au syndrome ostéomalacique s'ajoutent des signes

Particuliers, secondaires à leur étiologie : l'atteinte tubulaire (diabètes phosphorés, phospho-gluco-aminés, acidoses tubulaires chroniques), ou l'insuffisance rénale. Nous les éliminerons donc d'emblée pour étudier tout particulièrement les ostéomalacies d'apport.

Considérées comme rares, les ostéomalacies d'apport présentent cependant des formes sporadiques souvent ignorées mais de fréquence non négligeable, sur 14 020 malades VIGNON découvre 45 cas, soit 0,32 %, BORDIER en décèle 60 cas en 6 ans, CHALMERS 37 cas en 1967. La fréquence féminine apparaît très nettement : 96,6 %, 91,2 % et 80 %.

Cette ostéomalacie se caractérise par :

- des douleurs osseuses diffuses
- une décalcification radiologique avec fissures osseuses de Looser - Milkman
- des signes biologiques statiques et dynamiques typiques
- la présence sur les coupes histologiques de bordures ostéoïdes et/ou d'hyperostéoblastose
- la découverte d'une carence vitaminocalcique
- l'efficacité de la vitamine D

Cinq de ces critères pour VIGNON sont nécessaires pour porter le diagnostic d'ostéomalacie.

CLINIQUE

Les douleurs dominent le tableau mais déformations et fractures peuvent aussi exister.

Ces douleurs sont pratiquement constantes, nous les retrouvons chez nos trois malades. Elles sont bilatérales, souvent peu intenses et vagues au début puis plus vives entraînant une impotence sévère.

Leur localisation est assez particulière : les douleurs pelviennes ou pelvicrurales sont les plus fréquentes irradiant soit à la face antérieure de la cuisse jusqu'au genou où la gonalgie peut être le seul signe, soit en arrière dans la fesse avec une irradiation interne lombosacrée ou inférieure, à la face postérieure de la cuisse (Mme CON...). Les douleurs sont aggravées par la station debout, la marche, la montée et la descente des escaliers, le passage de la station assise à la station debout : la démarche est alors lente et précautionneuse.

Ultérieurement apparaissent des douleurs thoraciques créant une sensation d'oppression majorées par la toux et l'éternuement ; scapulo-humérales évoquant une périarthrite mais sans limitations ; cervicales.

En effet, la topographie de ces douleurs est souvent ascendante au cours de l'évolution.

Les fractures s'observent surtout au niveau du col fémoral (Mme GON) sur les côtes et la clavicule majorant la douleur antérieure et pouvant donner lieu à une symptomatologie fracturaire brutale.

Quant aux déformations, elles sont tardives surtout cliniquement, le plus souvent, c'est une cyphose ou une cyphoscoliose, ailleurs l'aplatissement latéral du thorax, l'incurvation des tibias.

L'examen clinique montre encore, un amaigrissement, une asthénie physique et psychique nets. Une tétanie avec contracture des extrémités, signes de Chvostek et de Trousseau peuvent aussi s'observer (Mme GON...).

RADIOLOGIE

Le tableau radiologique est souvent discret associant une augmentation de la transparence osseuse d'une part, des traits pseudo-fracturaires de Looser-Milkmann d'autre part.

La décalcification est assez fréquente ; elle frappe le rachis, le bassin mais aussi les membres. Elle réalise classiquement un aspect flou, délavé, blanchâtre. Les fissures, très fréquentes, 7 fois sur 10 selon VIGNON (77) sont caractéristiques. Elles correspondent à un remaniement local et se traduisent par une bande claire linéaire bordée par une petite zone de condensation, parfois, elles se limitent à une simple encoche corticale. Souvent symétriques et bilatérales, elles siègent surtout sur le bassin (pubis, ischion ou partie postéro-interne des ailes iliaques), le fémur (bord interne de la diaphyse sous le petit trochanter), les côtes (partie moyenne de l'arc postérieur), l'omoplate (bord externe), l'extrémité inférieure de l'avant bras et le deuxième métatarsien. La présence de ces fissures de Looser-Milkman est pathognomonique mais non indispensable au diagnostic ; pour notre part, elles sont présentes chez deux de nos malades.

BIOLOGIE

Les signes biologiques montrent des perturbations phosphocalciques statiques et dynamiques.

La calcémie est abaissée, en moyenne de 91 mg chez les 45 malades de VIGNON (77).

La phosphorémie est basse aussi : 27 mg en moyenne pour les malades de VIGNON, 23 mg pour ceux de DE SEZE (68) ou CHARMERS. Le produit

phosphocalcique est donc constamment bas, normalement voisin de 3500, il ne dépasse guère 2 500. La calciurie des 24 heures est faible, inférieure à 80 mg par 24 heures ; de même que la phosphaturie (310 mg). Les phosphatases alcalines sont élevées au-dessus de 7 unités Bodansky (27). Ces perturbations sont constantes aux examens successifs.

Le bilan calcique est négatif, l'élimination fécale du calcium très importante. Sous vitamine D, il se positive et l'élimination diminue. Les tests dynamiques montrent qu'après injection de calcium I.V., la rétention calcique est très importante (90 %) et après administration de vitamine D, la calciurie n'augmente pratiquement pas : excellent test prouvant l'avidité du squelette en Ca. Ces résultats sont confirmés par les épreuves isotopiques au calcium 45 qui apportent deux signes très caractéristiques : l'augmentation du pool calcique et la diminution du pourcentage de l'absorption du calcium (46). Les bilans phosphorés sont positifs et les clearances augmentées.

En conclusion, la biologie permet de montrer que dans l'ostéomalacie, il y a une carence calcique (chute de la calcémie et de la calciurie) par diminution de l'absorption intestinale du calcium (les explorations isotopiques), une hyperostéoblastose (élévation des phosphatases alcalines), une avidité du squelette en calcium (pas d'augmentation de calciurie après épreuve de charge), une hyperparathyroïdie réactionnelle (par les clearances phosphorées).

HISTOLOGIE

Enfin, les signes histologiques de l'ostéomalacie sont étudiés sur prélèvements biopsiques de la crête iliaque. Constamment on retrouve une ostéoïdose avec hyperostéoblastose.

En effet, sur l'os normal autour des canaux de Havers, se trouve une zone d'environ 10 microns appelée bordure ostéoïde. A l'intérieur ou plus souvent le long de cette bordure on voit quelques ostéoblastes très allongés.

Ensuite apparaît le front de calcification, large de quelques microns et granuleux à l'hématoxyline puis, plus clair, que l'os nouvellement formé et enfin l'os ancien. Le tissu calcifié représente alors 95 % environ du volume total, le volume ostéoïde n'étant que de 1 %.

Dans l'ostéomalacie, ce volume ostéoïde dépasse 3 % et les bordures ostéoïdes sont très larges (50 à 80 μ), séparées du canal de Havers par de très nombreuses cellules (des ostéoblastes) qui sont alors polygonales, pseudo-épithéliales. Plus qu'à l'épaisseur des bordures ostéoïdes FOURMAN accorde beaucoup de valeur au pourcentage de la surface des travées couvertes par l'ostéoïde (normalement 10 %, dans l'ostéomalacie plus de 70 %) et à leur structure feuilletée et lamellaire en lumière polarisée. En dehors le front de calcification est à peine visible, suivi presque immédiatement par l'os ancien, nettement diminué de volume (50 % environ).

Cependant la masse osseuse totale est augmentée à cause de l'ostéoïdose. Il peut exister aussi une augmentation de la résorption ostéoclastique et périostéocytaire traduisant une hyperparathyroïdie réactionnelle (29).

Le diagnostic d'ostéomalacie étant alors posé, le problème essentiel reste la recherche de son étiologie. Devant cette ostéomalacie dite d'apport (sans tubulopathie) il faut rechercher différentes causes qui sont :

- les carences alimentaires vraies non plus absolues mais relatives soit par accroissement des besoins, soit par carence solaire, soit par malnutrition due à la senescence ou encore à la maladie de Paget.

- l'insuffisance rénale d'origine glomérulaire (glomérulonéphrite chronique, polykystose...)

- enfin les affections digestives, étiologie la plus fréquente : Il peut s'agir de causes facilement décelables : suite de gastrectomie, syndrome de l'anse stagnante, cirrhose alcoolique ou plus souvent de causes intestinales, pancréatiques ou biliaires dont le point commun est la stéatorrhée : résections étendues du grêle, pullulations microbiennes, lymphomes intestinaux, maladie de Crohn à un stade évolué, pancréatite et sténose biliaire chroniques et surtout maladie coeliaque de l'adulte.

En effet, devant une ostéomalacie il faut penser systématiquement à la maladie coeliaque de l'adulte, et ce, d'autant plus qu'il existe une stéatorrhée. Mais nous l'avons vu dans la première partie, il s'agit là d'un signe inconstant de la maladie dont l'absence n'écarte donc pas le diagnostic. Ainsi une ostéomalacie avant d'être étiquetée "primitive" impose un bilan complet à la recherche d'une maladie coeliaque de l'adulte latente.

FREQUENCE DE L'OSTEOMALACIE REVELATRICE

La fréquence du tableau ostéomalacie - maladie coeliaque est encore mal définie.

Dès 1946, ALBRIGHT insiste sur le rôle majeur de la maladie coeliaque dans l'ostéomalacie d'apport; en 1960, FOURMAN en FRANCE et NORDIN en ANGLETERRE affirment que la maladie coeliaque de l'adulte est responsable de la majorité des ostéomalacies d'apport.

Cependant les statistiques ne semblent pas être le reflet de cette affirmation (59) : CHALMERS sur 37 ostéomalacies ne trouve que 8,1 % de maladie coeliaques ; STRANG 8;9 % sur 56 cas et VIGNON 8,8 % sur 45 observations. Mais il faut noter que sur ces 45 observations d'ostéomalacies, seuls 23 cas ont une étiologie précise : 7 cas de carence solaire, 11 cas de gastrectomies, 1 cas de cirrhose et 4 cas de sprue. Dans 8 cas, l'étiologie retenue est considérée comme discutable (carence alimentaire, corticothérapie subictère, colite) et dans 14 cas aucune explication n'est retenue (77).

Par conséquent, si la maladie coeliaque est si peu souvent retrouvée il semble que ce soit par manque d'explorations. Une biopsie du grêle, faite dans tous les cas d'ostéomalacies dites primitives révélerait un taux hautement supérieur. Dans de telles circonstances STEINBACH et NOETZI dénombrent 12 Maladies coeliaques sur 25 ostéomalacies soit dans 48 % des cas.

En effet, les troubles carentiels d'origine osseuse sont, après les troubles hématologiques, la circonstance de découverte la plus fréquente de la maladie coeliaque. BOOTH, sur 55 cas de maladie coeliaque note 21 cas révélés par des troubles carentiels : 12 cas par une anémie mégalo-blastique, 9 cas par une ostéomalacie soit 17 % (7). PROST sur 87 cas d'association de maladie coeliaque probable ou certaine et d'ostéomalacie sévère, dénombre 47 observations où l'ostéomalacie a été révélatrice de la malabsorption soit dans 56 % des cas (59).

Devant toute ostéomalacie, il faut donc penser à la maladie coeliaque et ce, d'autant plus que certains signes peuvent être évocateurs soit des caractères particuliers de l'ostéomalacie, soit des signes associés.

Cliniquement et radiologiquement, les ostéomalacies dûes à une maladie coeliaque ne se différencient pas des autres ostéomalacies d'apport, hormis la fréquence de la tétanie, très rare au cours des autres ostéomalacies d'apport, et surtout le terrain : en effet, la moyenne d'âge est d'environ 50 ans pour les femmes et 53 ans pour les hommes alors qu'elle est nettement supérieure à 60 ans dans l'ensemble des ostéomalacies d'apport (69 ans pour les 43 cas féminins de VIGNON (77)). Quant à la prédominance féminine très nette, elle est celle de l'ostéomalacie et non de l'ostéomalacie dans la maladie coeliaque de l'adulte.

Biologiquement certaines particularités peuvent éveiller l'attention :

- l'hypocalcémie, particulièrement profonde expliquant la fréquence de la tétanie. Certains auteurs ont insisté sur la nécessité d'interpréter ce chiffre en tenant compte de l'hypoalbuminémie qui entraîne une baisse de la fraction liée aux protéines. COPE a établi une règle pour corriger la calcémie dans ce cas : une diminution du taux de protides de 10 g/l par rapport à la normale correspond à une calcémie de 10 mg supérieure au dosage obtenu. Ces résultats sont d'ailleurs confirmés par le dosage de la fraction ionisée de la calcémie.

- la phosphatémie, très abaissée, souvent au-dessous de 20 mg/l alors que VIGNON sur 45 ostéomalacies trouve une moyenne de 27 mg/l.

- la calciurie, souvent effondrée au-dessous de 20 mg/24 heures, contre 73 mg pour VIGNON.

- l'augmentation du calcium fécal endogène, jamais aussi élevé dans les autres ostéomalacies d'apport (15).

Enfin sur le plan thérapeutique, la relative vitamino-résistance est un signe d'orientation très important.

A côté de ces caractères un peu particuliers de l'ostéomalacie secondaire à la maladie coeliaque, l'interrogatoire et les examens révèlent des signes propres à cette maladie, signes que nous avons décrits antérieurement. Cependant, fait très important, les troubles digestifs ne sont pas constants : sur 41 malades coeliaques révélées par une ostéomalacie, PROST note que 29 fois (soit dans 70 % des cas) les troubles du transit étaient discrets ou absents : une diarrhée intermittente existait dans 13 cas et

aucun trouble dans 16 cas (59). De même dans le travail de BOOTH (7) 21 cas de maladie coeliaque sur 55 ne comportaient que peu ou pas de diarrhée et 9 d'entre eux soit 43 % se révélaient par une ostéomalacie.

Il est donc probable que, derrière les cas, encore fréquents, d'ostéomalacie d'apport d'étiologie indéterminée, se cachent en fait de nombreux cas de maladie coeliaque.

C'est pourquoi, même en l'absence de troubles digestifs patents, toute ostéomalacie dont la cause n'apparaît pas clairement doit faire suspecter et rechercher une maladie coeliaque par le rhumatologue.

FREQUENCE DE L'OSTEOMALACIE AU COURS DE LA MALADIE COELIAQUE

De même, il appartient aux gastroentérologues de rechercher systématiquement les manifestations d'une atteinte osseuse tant radioclinique, biologique qu'histologique chez tout malade porteur d'une maladie coeliaque. En effet, la fréquence des ostéomalacies dans la maladie coeliaque est de 16 à 19 %. Évaluée à 16 % dans la statistique de BENSON, elle est de 18 % dans celle de COOKE et de 19 % dans celle de ROSS, statistiques portant respectivement sur 32, 50 et 42 cas prouvés par biopsie jéjunale (30). Dans les statistiques plus anciennes où la biopsie du grêle n'a pas été faite pour confirmer le diagnostic, les chiffres sont cependant superposables. GREEN retrouve des douleurs osseuses dans 19 % de ses 124 cas et BADENOCH dans 21 % de ses 106 cas. Ces douleurs surviennent presque toujours chez les femmes : sur 87 cas, 79 étaient des femmes soit dans 90,8 % des cas, pourcentage qui ne correspond pas à celui de la maladie coeliaque de l'adulte qui, nous l'avons vu, atteint à peine plus souvent la femme que l'homme.

Dans ces statistiques, la fréquence des signes radiologiques semble identique à celle des douleurs : une déminéralisation est retrouvée dans 16 % des cas par BENSON, 18 % par COOKE et 19 % par ROSS.

Par contre, les formes radiocliniques latentes, révélées par des perturbations biologiques sont beaucoup plus fréquentes : l'hypocalcémie est notée dans 60 % des cas environ.

Enfin sur le plan histologique cette fréquence est encore beaucoup plus élevée. La pratique des biopsies osseuses systématiques dans la maladie coeliaque montre des pourcentages très élevés : 100 % sur 12 cas étudiés par ROSS, 56 % pour 16 cas étudiés par BORDIER. Dans une statistique plus récente BERNIER confirme ces chiffres : des études systématiques effectuées

FREQUENCE DES TROUBLES PHOSPHOCALCIQUES

Auteurs	Nbre de cas	Sexe		Douleurs osseuses importantes	Tétanie	Hypocalcémie	Hyperphosphatémie alcaline	Hypophosphatémie	Démérialisation sévère sur radio du squelette	Ostéomalacie histologique
		M	F							
Cas avec biopsies du grêle	BENSON 1964	4	28	16 %	22 %	66 %			16 % ("ostéoporomalacies")	
	COOKE 1963	23	27	18 %		64 %	67 %	12 %	18 %	
	ROSS 1966 B	42		19 %	12 %	48 %	27 %		19 % (Ostéomalacies typiques)	100 % (12 cas étudiés)
Cas sans biopsies du grêle	GREEN 1960	38	86	19 %	40 %	79 %		28 %	50 % (sur 56 cas radiographiés)	
	SALVESEN 1953	85			12 %	46 %		26 %	26 % (dont 6% avec stries de Looser-Milkman)	
	COOKE 1953	100	49	51	50%				66 % des cas radiographiés	

sur 20 cas de maladie coeliaque de l'adulte ont montré l'existence de douleurs osseuses liées à une ostéomalacie dans 7 observations, des stries de Looser-Milkman dans 5 cas, un syndrome ostéomalacique biologique dans les 20 cas et des signes histologiques spécifiques chez 15 sur 16 malades étudiés (61).

Ainsi donc le diagnostic d'ostéomalacie dans la maladie coeliaque de l'adulte peut être porté soit devant des douleurs osseuses plus ou moins typiques, le tableau de l'ostéomalacie étant alors au complet, soit plus précocément uniquement sur des signes biologiques (Mme HUS...) ou encore histologiques lors de recherches systématiques et, par conséquent, à un stade moins évolué.

C'est HERTER en 1908 qui, le premier, essaya d'expliquer les troubles de métabolisme calcique découverts dans la maladie coeliaque de l'adulte. Il constate d'une part un bilan calcique négatif, d'autre part la présence d'excès de savons alcalino-terreux dans les selles. Ultérieurement de nombreux auteurs (GRUDDEN 1912, SCHAAAP 1926, FANCONI 1928) retrouvent dans les selles une quantité de calcium supérieure à celle ingérée et émettent donc l'hypothèse que le bilan négatif est secondaire à une précipitation du calcium dans l'intestin sous forme de savons alcalino-terreux.

Puis BRULL pense que d'autres facteurs doivent intervenir et notamment qu'il existe un rapport entre la perte de calcium et le volume des fèces. La stéatorrhée empêcherait l'absorption des sels de chaux et ces sels se combineraient à des savons, savons inassimilables.

Mais ce n'est qu'en 1930 que LINDER et HARRIS mirent en évidence le rôle joué par la carence en vitamine D ; rôle actuellement reconnu comme essentiel.

En effet l'ostéomalacie est ici le fait d'une carence d'apport phosphocalcique elle-même sous la dépendance d'une avitaminose D. Alors qu'une carence calcique pure sans carence vitaminique D associée, entraîne volontiers une ostéoporose, la carence en vitamine D aboutit à un trouble de la minéralisation du tissu ostéoïde caractéristique de l'ostéomalacie.

VITAMINE D

En effet la vitamine D, vitamine liposoluble a pour rôle essentiel l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et sa fixation osseuse.

Son apport peut être soit d'origine exogène (huiles de certains poissons, oeufs, par exemple) soit et surtout d'origine endogène par transformation sous l'effet de rayons ultra-violetts de provitamines souscutanées dérivées du cholestérol en vitamine active.

L'absorption de la vitamine D₃, exogène a été étudiée à l'aide de vitamine marquée au carbone 14. Elle se fait dans le premier tiers de l'intestin grêle où elle parvient sous forme estérifiée, liée à un acide gras. Elle nécessite comme pour les graisses, une hydrolyse et une émulsion en présence de lipase pancréatique et de sels biliaires. Quant à la vitamine

D 3 photosynthétisée dans les téguments, elle passe dans le plasma par voie dermique puis lymphatique. Elle est transportée par une alpha 2 globuline puis transformée au niveau du foie en 25 hydroxycholecalciferol. Ce dernier corps doit lui-même être transformé en un métabolite actif sur l'intestin le 1 - 25 dihydroxycholecalciférol, l'organe responsable de cette seconde hydroxylation étant le rein. C'est donc sous la forme de 1 - 25 dihydroxycholecalciférol que la vitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium. Son action se fait en permettant la synthèse d'une protéine vectrice du calcium par les cellules de l'épithélium intestinal d'une part (82) (83) et d'autre part d'une ATP ase calcium-dépendant (20), nous en reparlerons. Elle permet donc au calcium de traverser la bordure en brosse des cellules intestinales et, indirectement favorise l'absorption du phosphore alimentaire en le libérant des complexes qu'il forme avec le calcium. Après avoir favorisé l'absorption du calcium donc accru la masse de calcium et de phosphore disponibles dans l'organisme, la vitamine D favorise son utilisation pour la minéralisation du système osseux. En effet au niveau de l'os la vitamine D mobilise le calcium diaphysaire de l'os et provoque au contraire, l'ossification et la minéralisation des épiphyses.

Sur le rein, l'action de la vitamine D est moins importante. A forte dose, elle augmente la calciurie par augmentation de la calcémie et diminution de la réabsorption tubulaire du calcium. Au contraire, à faible dose ou chez le rachitique elle diminue la calciurie par augmentation de la fixation osseuse du calcium. Son action sur le phosphore est similaire.

Au total, en favorisant les apports calciques et phosphorés et en limitant la déperdition rénale du phosphore, la vitamine D maintient le produit $Ca \times P$ à des niveaux propices à la minéralisation du tissu ostéoïde.

CARENCE ET D2FAUT D'ACTIVITE DE LA VITAMINE D

Ainsi donc le facteur essentiel dans la génèse des ostéomalacies de la maladie coeliaque de l'adulte est l'avitaminose D.

Cette avitaminose est due à deux facteurs : la carence en vitamine D et le défaut d'activité de cette vitamine.

Le déficit en vitamine D par malabsorption intestinale longtemps soupçonné a été prouvé de façon directe par les tests d'absorption de la vitamine D marquée au tritium H 3. Ce test utilisé par SCOTT puis par THOMPSON en 1966 se fait par prise orale de vitamine D 3 H 3 puis mesure de la radioactivité fécale et plasmatique. THOMPSON (74) constate, comme MIRAVET ultérieurement (47 - 48), une corrélation très bonne sur le plan

statistique, entre le poids moyen quotidien des graisses fécales et le pourcentage d'absorption de la trioléine marquée à l'iode 131 d'une part et le coefficient d'absorption de la vitamine D tritiée d'autre part. En d'autres termes, chaque fois qu'existe une stéatorrhée détectée par les dosages chimiques, ou les épreuves isotopiques, l'absorption de la vitamine D s'abaisse au-dessous des limites normales et cette diminution est d'autant plus importante que la stéatorrhée est plus importante. Ce rapport étroit entre la malabsorption de la vitamine D et la stéatorrhée cadre bien avec les travaux récents qui lient étroitement comme nous l'avons vu l'absorption de cette vitamine à celle des monoglycérides et acides gras : en effet, THOMPSON, par cathétérisme des lymphatiques intestinaux chez le rat, puis administration de vitamine D H 3 avec ou sans adjonction de micelles mêlées, constate que cet apport lipidique augmente de façon significative l'absorption de la vitamine D qui, apparaît dans la lymphe en proportion du taux de triglycérides absorbés (74).

Mais comment expliquer alors les cas d'ostéomalacies sans stéatorrhée ? STEWART a montré que ces maladies coeliaques sans stéatorrhée correspondent à des atrophies limitées au grêle proximal (71). SCHACHTER a montré par des expériences d'anses isolées chez le rat, que l'absorption de la vitamine D est essentiellement jéjunale. Ainsi donc si, chez l'homme l'absorption de vitamine D est exclusivement jéjunale (comme le cholestérol) elle ne pourra se faire normalement chez les malades porteurs d'une maladie coeliaque même proximale donc sans stéatorrhée.

Toutefois, attribuer à la seule malabsorption de la vitamine D exogène un rôle exclusif dans la genèse de la carence de cette vitamine est en contradiction avec les données classiques concernant l'importance de la synthèse endogène au niveau du derme par les rayons ultra-violets. Il semble donc que chez ces sujets la synthèse cutanée reste relativement modeste malgré une exposition solaire normale. De fait, les dosages d'activité antirachitique plasmatique ont montré des taux très abaissés dans la maladie coeliaque. Les lésions intestinales pourraient donc être responsables d'une diminution des stérols précurseurs de la vitamine D endogène soit par malabsorption de certains stérols alimentaires soit par diminution d'une hypothétique synthèse de ces précurseurs au niveau de la muqueuse intestinale

Ces faits ne suffisent pas à expliquer un caractère fondamental de l'ostéomalacie dans la maladie coeliaque, c'est-à-dire sa vitamino-résistance relative ou même parfois absolue, disparaissant après la mise en route du régime sans gluten.

A côté de la carence en vitamine D, qu'elle soit d'origine exogène ou endogène, il semble donc qu'il faille faire intervenir un véritable défaut de l'activité de cette vitamine propre à la maladie coeliaque de l'adulte. Cette carence d'efficacité pourrait s'expliquer par différents mécanismes :

- 1 - Un défaut de transformation de la vitamine D en métabolites actifs (1 - 25 dihydroxylés)
- 2 - Un effet toxique du gluten inhibant l'activité de la vitamine D au niveau de l'os.
- 3 - L'absence d'induction de la "calcium binding protein" de WASSERMANN.

Si en faveur de la première hypothèse aucun argument ne peut être avancé, par contre la disparition de la vitamino-résistance sous l'effet du régime sans gluten plaide pour l'une des deux autres.

En fait, les connaissances actuelles concernant le rôle de la vitamine D sur l'absorption intestinale du calcium expliqueraient qu'il puisse s'agir de l'absence d'induction de la (ou des) protéine (s) vectrice (s) du calcium. En effet, WASSERMANN a isolé en 1966 une protéine spécifique de transport dépendante de la vitamine D dans l'intestin de poulet puis chez l'homme. Cette "calcium binding protein" serait active très probablement au stade initial de l'absorption, c'est-à-dire au niveau de la bordure en brosse de la cellule intestinale. Elle agirait au niveau de la transcription d'un ADN spécifique à l'ARN messager, lequel induit la synthèse d'une ou plusieurs protéines vectrices (82).

SCHACHTER montre que le mécanisme paraît semblable pour le phosphate. Le transport actif du calcium et du phosphore est dirigé de la face muqueuse à la face séreuse de la cellule intestinale jusqu'à la circulation. Mais DE LUCA estime que ce système est plus compliqué faisant appel à une ATP-ase calcium dépendante, dans la bordure en brosse dont la synthèse elle aussi se ferait sous l'effet de la vitamine D (20). Ainsi dans la maladie coeliaque de l'adulte non traitée, l'abrasion villositaire (et donc la destruction des entérocytes) interdit le fonctionnement de ce mécanisme donc l'efficacité de la vitamine D. Au contraire, sous régime sans gluten, la repousse villositaire, la restitution des entérocytes rétablissent l'action de la vitamine D et par conséquent la vitamino-résistance initiale disparaît.

FACTEURS AGGRAVANTS

Parallèlement à ces troubles concernant la malabsorption et le défaut d'activité de la vitamine D, coexistent des facteurs aggravants tels les carences d'apport alimentaire en calcium, phosphate et vitamine D et l'augmentation des pertes fécales de calcium endogène.

1 - Les carences d'apport en calcium, phosphate et vitamine D sont liées à l'anorexie très marquée qui caractérise la maladie coeliaque de l'adulte. GENT et CREAMER sur 56 cas de maladie coeliaque, avec ou sans stéatorrhée, ont montré que, plus qu'à la malabsorption, l'amaigrissement était lié à la perte d'appétit (21). Ces restrictions alimentaires souvent très importantes touchent souvent particulièrement les graisses (riches en vitamine D et calcium).

Quant à la carence calcique, elle peut aussi être exagérée par l'intolérance fréquente au lactose retrouvée dans la maladie coeliaque. En effet, nous l'avons vu l'abrasion villositaire s'accompagne de déficits enzymatiques divers et en particulier du lactose ; tout produit à base de lait se trouve alors spontanément écarté de l'alimentation de ces malades.

2 - L'augmentation du calcium endogène dans les selles, particulière à l'ostéomalacie dans la maladie coeliaque de l'adulte et dont nous avons déjà parlé, a pu être évaluée par les études au calcium marqué administré par voie intraveineuse selon la méthode de MILHAUD et AUBERT (46). Ce facteur est d'autant plus important que la fuite protéique intestinale plus grande.

3 - La diminution de la surface d'absorption du calcium.

Quant à la théorie longtemps admise, selon laquelle la stéatorrhée serait responsable de la malabsorption entraînant la précipitation de savons calciques inassimilables, elle est actuellement abandonnée, son inexactitude ayant été prouvée par l'étude des bilans et les épreuves isotopiques.

Quelle que soit l'importance respective de tous ces mécanismes, ils aboutissent tous aux mêmes phénomènes : c'est-à-dire la malabsorption de calcium et de phosphore puis à l'hypocalcémie (et l'hypophosphatémie dans 3/4 des cas.)

Cette hypocalcémie, constante, est elle-même à l'origine des troubles secondaires. En effet, un hyperparathyroïdisme réactionnel apparaît et constitue un facteur aggravant des atteintes osseuses : la chute de la calcémie stimule la sécrétion de la parathormone dont le rôle est de maintenir la calcémie. Elle libère pour cela du calcium osseux et élimine le phosphore mobilisé en excès en diminuant la réabsorption tubulaire du phosphore. Sont alors propres à l'hyperparathyroïdisme :

- la remontée de la calcémie qui devient sub-normale
- l'hypophosphatémie déjà favorisée, comme nous l'avons vu, par une carence due à la malabsorption intestinale
- l'élévation de l'hydroxyprolinurie
- enfin une résorption périostéocytaire accrue et des plages de fibrose médullaire.

Mais dans la maladie coeliaque de l'adulte, on peut aussi observer, plus rarement certes, un hypoparathyroïdisme fonctionnel. C'est devant une phosphatémie normale ou même élevée, en dehors de tout apport en vitamine D que ce diagnostic doit être envisagé. COOKE sur ses 50 cas retrouve 5 normo ou hyperphosphatémies (16) ; PROST en compte 11 observations sur 49 cas d'ostéomalacies au cours d'une maladie coeliaque (59).

Le tableau est alors marqué par une tétanie fréquente et une atteinte osseuse plus rare. L'hypocalcémie est ici très importante mais c'est le dosage du calcium ionisé qui, dans ce cas tout particulièrement, est intéressant. La clearance du phosphore est diminuée, la magnésémie sérique est souvent abaissée.

Comment expliquer cet hypoparathyroïdisme ? De nombreuses théories s'opposent (78) (59).

- SALVESEN et BOE, rapprochent cet hypoparathyroïdisme de l'insuffisance surrénale, fréquente au cours de la maladie coeliaque de l'adulte, pensent que la stéatorrhée empêcherait l'absorption d'un facteur nécessaire à la synthèse hormonale.

- KLOTZ parle d'un surmenage et d'un épuisement des parathyroïdes qui seraient d'abord hyperplasiques (34) : c'est l'hypohyperparathyroïdisme de DENT mais jamais n'a pu être constatée la succession d'une hyper puis d'une hypoparathyroïdie.

Mais ces différentes théories en faveur d'une insuffisance sécrétoire sont détruites par l'absence de réponse aux injections de parathormone.

Certains auteurs évoquent alors une autre explication : une résistance à l'action de la parathormone.

Pour RASMUSSEN et ARNAUD, il s'agirait d'une rupture de la synergie parathormone-vitamine D qui existe au niveau de l'os sans se manifester au niveau du rein : l'action osseuse de la parathormone est supprimée du fait de l'absence de vitamine D ce qui explique l'hypocalcémie, mais l'action rénale qui ne nécessite pas la présence de vitamine D serait maintenue. Cependant la carence en vitamine D ne semble pas expliquer à elle seule cet hypoparathyroïdisme fonctionnel.

Pour FOURMAN en effet, il s'agirait là d'une fausse hypoparathyroïdie : la stéatorrhée empêcherait la pénétration de certaines substances, notamment du magnésium, nécessaire à une bonne réceptivité vis à vis de l'hormone parathyroïdienne. La stéatorrhée entraînerait donc une insuffisance magnésienne que conditionnerait une perte de réceptivité à la parathormone.

Effectivement le déficit en magnésium est très fréquent au cours de la maladie coeliaque de l'adulte : 42 % des cas de BOOTH et de toute façon FOURMAN a montré par les perfusions magnésiées que la carence peut être profonde en dépit d'une magnésémie normale.

En outre KLOTZ a rapporté une observation de maladie coeliaque de l'adulte avec hypocalcémie et hypomagnésémie. Malgré un apport vitamino-calcique les chiffres de calcémie sont restés inchangés, par contre des perfusions de magnésium ont été suivies d'une remontée spectaculaire de la calcémie (34).

HEATON et FOURMAN ont montré que cette normalisation de la calcémie se fait aux dépens de l'os, tout se passant comme si la parathormone redevenait active au prorata de la correction de l'hypomagnésémie.

Il est basé sur les données actuelles de la physiopathologie.
C'est donc essentiellement et avant tout le régime sans gluten, traitement de la maladie causale, associé à une vitaminothérapie et autres facteurs adjuvants selon les cas.

REGIME SANS GLUTEN

* sauf exceptions mentionnées dans la colonne "aliments interdits".

Catégories d'aliments	Aliments autorisés	Aliments interdits
Produits laitiers	Lait de femme lait de vache yaourts Petits suisses Fromage * Lait en poudre *	Fromages à tartiner (crème de gruyère)
Produits d'origine animale	Viandes * Jambon Aliments variés Guigoz Aliments Baby Gallia Aliments Blédina Jacquemaire Poisson Oeufs	Viande cuisinée de commerce Charcuteries <u>Menus variés suivants :</u> Poulet semoule jambon légumes Colin mousseline Veau vermicelle Légumes filet de sole <u>Aliments Blédina Jacquemaire</u> Jardinière au jambon Timbale à la viande et aux oeufs Agneau vermicelle Jambon - céréales-jaune d'oeuf Colin mousseline
Céréales Farineux	Toutes les farines ne contenant que du riz, du maïs et du soja Végélose (Sopharga) Crème de riz (Fali) Crème de riz (Heudebert Galactina)	Les farines contenant du blé, seigle, orge ou avoine Chapelure, biscottes, pain pain d'épices Pain de seigle Pâtisserie - Biscuits

Catégories d'aliments	Aliments autorisés	Aliments interdits
Céréales Farineux (suite)	Enrichie 25% S/gluten Rizine (Jammet) Riz carottes Semoule de riz (Boullet) Ultrafine de riz " Farigallia Farine surprotéinée (Fali) Farine de riz (Larousse) Crème de tapioca (Billard) Blédine riz tapioca Diasé biberonS/gluten Tapiocaline Tapioca - Maïzena Pomme de terre Fécule de pomme de terre Biscuit s/gluten (Better-food) Corn flakes et Rice Krispies	Flocons d'avoine Vermicelle Pâtes Semoule de blé Floraline Raviolis - Gnocchis Canelonis Purée mousseline du commerce
Fruits	<u>Tous</u> Certains aliments infantiles du commerce (desserts) Baby gallia fruits Menus variés guigoz Aliments Nestlé Al. Bledina Jacquemaire	Orange Banane Blédina dessert abricot
Légumes	Légumes verts Légumes secs Certains aliments infantiles du commerce (Légumes seuls) Aliments Nestlé Légumes Blédina Jacquemaire Menus variés Guigoz	
Produits sucrés	Sucre - Glucose - Caramel fait à la maison Confitures faites à la maison Miel Nescafé - Nesquick Crèmes et glaces faites à la maison sans farine Cacao pur amer Van Houten	Entremet en sachet Ovomaltine - cacao Banania - Ricorée Phoscao Pâtes de fruit - Dragée Guimauve - nougat Pâte d'amande Glace du commerce Chocolat Crème de marron Meringue du pâtissier.

Catégories d'aliments	Aliments autorisés	Aliments interdits
Matières grasses	Huile - Beurre Crème fraîche	Margarine
Boissons	Toutes	Bière
Divers	Gélatine Gélopectose (Jacquemaire) Poivre en grains Potage enfants : velouté de poisson (Nestlé)	Sauces blanches et autres sauces à la farine Mayonnaise en tube Moutarde Potage en sachet Bouillon Kub Sauces en boîtes Levure chimique Poivre en poudre Epices (poudre de curry) Sel de celleris Comprimés glutinisés

En effet, le régime sans gluten, seul traitement de la maladie coeliaque s'impose devant toute ostéomalacie survenant au cours de la maladie coeliaque, qu'elle soit révélatrice ou non.

Ce régime, nous l'avons vu entraîne une repousse des villosités intestinales (de bas en haut), un retour à la normale de l'aspect morphologique et fonctionnel des entérocytes. Ainsi donc se trouvent abolis les principales causes d'hypophosphocalcémie :

- la disparition de l'anorexie met fin aux carences alimentaires dues à la sous-alimentation (en calcium, phosphore et vitamine D)
- la surface d'absorption est largement augmentée
- mais surtout la carence en vitamine D due à la malabsorption jéjunale disparaît
- et la restitution des bordures en brosse des entérocytes permet

à la vitamine D de retrouver son activité en permettant la synthèse de la protéine vectrice du calcium donc l'absorption intestinale du calcium redevient normale.

Ces faits ont été vérifiés par des examens histologiques avant et après régime (8) : après la régression des troubles digestifs, s'ils existaient, apparaît l'amélioration des troubles osseux et BORDIER a fait des biopsies osseuses 7 mois après le début du régime d'exclusion seul. Il constate :

- une diminution très importante du volume ostéoïde et du volume partiellement calcifié
- une diminution de la surface ostéoïde
- mais surtout l'apparition d'une proportion très importante du front de calcification.

De même l'activité vitaminique, nulle avant le régime revient à des taux normaux, la phosphatémie augmente, les phosphatases alcalines baissent.

Mais toutes ces améliorations sont lentes à apparaître et peuvent rester incomplètes : BORDIER a constaté dans un cas sur deux, la persistance de signes d'ostéomalacie fruste.

Par ailleurs, une vitaminothérapie isolée a pu être utilisée. Il ne s'agit alors que d'un traitement symptomatique. Son efficacité est nette mais sont nécessaires des doses souvent très importantes pour forcer la vitamino-résistance qui, d'ailleurs, à plus ou moins longue échéance réapparaît. Les doses doivent alors être augmentées progressivement et aboutissent à un risque d'hypervitaminose D. En outre bien sûr, la maladie causale continue alors d'évoluer avec ses risques de syndromes carentiels sévères.

Ceci confirme l'absolue nécessité du régime sans gluten qui en dehors de l'amélioration qui lui est propre, fera disparaître la vitamino-résistance. Une vitaminothérapie associée paraît justifiée en début de traitement pour hâter la régression des lésions osseuses et ce, d'autant plus que l'ostéomalacie est sévère. Mais des doses modérées s'avèrent suffisantes et, en pratique 20 000 à 40 000 unités par jour de calciférol permettent l'obtention d'une guérison plus rapide. Lorsque la calcémie revient à la normale, les doses sont diminuées.

Actuellement, on utilise du 25 hydroxycholecalciférol dont l'efficacité est plus rapide pour une dose moindre (il est de 6 à 7 fois plus actif que la vitamine D ordinaire).

Enfin selon les cas des traitements associés peuvent être néces -

saires,

- la carence phosphorée bénéficiera d'un apport de phosphore par voie orale (phosphate de soude 1 à 2 g/jour)
- la calcithérapie ne paraît nécessaire qu'en cas d'hypocalcémie profonde avec tétanie. L'élargissement de l'alimentation grâce à la disparition des troubles digestifs reconstitue le plus souvent un apport calcique suffisant.

Enfin en présence d'une hypomagnésémie, un apport thérapeutique (chlorure de magnésium en intra-musculaire ou per os) est nécessaire ; il pourra dans certains cas, à lui seul, faire remonter partiellement la calcémie (hypoparathyroïdisme).

En conclusion, le traitement de l'ostéomalacie dans la maladie coeliaque de l'adulte, révélatrice ou non, avec ou sans troubles digestifs, repose sur le régime sans gluten complété par une vitaminothérapie D faible.

Le régime sans gluten lève la vitamino-résistance (dûe à la malabsorption et à la diminution d'activité de la vitamine D). Il permet en outre, fait essentiel, d'empêcher la maladie coeliaque d'évoluer vers l'apparition d'autres syndromes carenciels, et vers la récurrence de l'ostéomalacie

Le traitement vitaminique, symptomatique, accélère l'efficacité du régime.

C O N C L U S I O N

A propos de trois observations, nous avons étudié l'une des complications la plus fréquente survenant au cours de la maladie coeliaque : l'ostéomalacie.

Deux de nos malades (Cas 1 et 3) avaient une ostéomalacie clinique, radiologique, biologique et histologique ; ostéomalacie révélatrice de la maladie coeliaque. La troisième (Cas 2) avait uniquement des signes biologiques d'ostéomalacie, découverts en même temps que la maladie causale.

Dans le premier cas, l'amélioration des troubles, sous régime sans gluten ne fut que transitoire, car celui-ci fut rapidement mal suivi.

Dans le Cas 2, l'efficacité du régime sans gluten n'a pu être appréciée là encore, du fait de l'indocilité de la malade. Dans le Cas 3, la malade a vu les signes régresser sous l'effet de ce régime, associé à une vitaminothérapie.

Nous avons étudié successivement : la maladie coeliaque, l'ostéomalacie puis l'ostéomalacie au cours de la maladie coeliaque, sa physiopathologie, son traitement.

Les données de la littérature nous ont permis de préciser certains points :

- la fréquence des femmes, et des femmes jeunes atteintes d'ostéomalacie au cours de la maladie coeliaque.
- la fréquence des formes radio-cliniques, bien inférieures à celle des formes biologiques, elles-mêmes moins nombreuses que les formes histologiques.
- la fréquence des ostéomalacies révélatrices de maladie coeliaque, très nettement sous-estimée jusqu'à présent ; ce qui impose la recherche d'une maladie coeliaque devant toute ostéomalacie apparemment primitive.

De cette étude, ressort l'ignorance dans laquelle nous sommes encore de la pathogénie de la maladie coeliaque et la complexité des phénomènes responsables de l'ostéomalacie dans la maladie coeliaque de l'adulte.

L'abaissement du produit $Ca \times P$ à l'origine des troubles de minéralisation osseuse s'explique par l'avitaminose D. La carence en vitamine D est secondaire à la malabsorption intestinale, mais à ce phénomène, s'ajoute un défaut d'activité de cette vitamine D.

Cette diminution d'activité, confirmée par la vitamino-résistance de l'ostéomalacie au cours de la maladie coeliaque de l'adulte, pourrait s'expliquer par l'absence d'un phénomène physiologique : l'induction par la vitamine D d'une protéine vectrice du calcium dans les entérocytes.

Interviennent secondairement : les carences d'apport calcique, l'augmentation du calcium endogène, et dans certains cas un hyperparathyroïdisme, aggravant la destruction osseuse.

Enfin le traitement de l'ostéomalacie au cours de la maladie coeliaque est celui de la maladie causale, c'est-à-dire le régime strictement sans gluten. Ce régime entraîne une repousse villositaire, fait disparaître la malabsorption, le défaut d'activité de la vitamine D, les carences d'apport.

En dehors de son action directement curative sur l'ostéomalacie, il met, en outre, à l'abri des autres syndromes carentiels, complications fréquentes de la maladie coeliaque.

Malgré son efficacité, un traitement adjuvant vitaminique accélère la guérison.

- 1 - BAYLESS T.M.
Intestinal ulceration, a complication of coeliac disease.
New Engl. J. Med., 1967, 276, 996-1001.
- 2 - BARRY R.E., MORRIS J.S., READ E.A.
A case of small intestinal mucosal atrophy.
Gut, 1970, 11, 743-747.
- 3 - BERTHAUX P., BECK H.
Le métabolisme phosphocalcique.
E.M.C. nutrition 4- 1967.
- 4 - BIEMPICA L., TOCCALINO H.
Cytochemical and ultrastructural studies of intestinal mucosa of children with coeliac disease.
Am. J. Med., 1968, 52, 4, 795 - 823.
- 5 - BERNIER J.J., MODIGLIANI R., RAMAUD J.C.
Diarrhée et pathologie du système immunitaire intestinal.
Rev. Prat., 1973, 23, 43, 3811 - 3836.
- 6 - BOGNEL C., BERNIER J.J.
Etude anatomo-pathologique de 7 cas d'atrophies diffuses du grêle.
Sem. Hôp. Paris, 1967, 43, 51, 3234 - 3241.
- 7 - BOOTH C.C.
Diarrhea due to intestinal malabsorption.
Proc. Roy. Soc. Med., 1963, 56, 1068 - 1070.
- 8 - BORDIER Ph. et coll.
L'effet du régime sans gluten sur les lésions osseuses de la maladie coeliaque.
Biol. Gastro-entéro. (Suppl. Arch. Franç. Mal. App. dig.)
1968, 1, 75 - 80.
- 9 - BORDIER Ph.
La régulation de la calcémie.
Concours Médical, 29 septembre 1973, 95 - 39.
- 10 - BOYLE J.
The mechanism of adaptation of intestinal calcium absorption to low dietary calcium.
J. Lab. Clin. Med., 1971, 78, 813.
- 11 - CAMARGO
Metabolism of vitamin D.
New. Engl. J. Med., 1972, 287, 1152.
- 12 - CASPARY
The xylose test and intestinal absorption.
Lancet, 1972, 1, 905.

- 13 - CATTAN D., DEBRAY Ch., CRABBE P., SELIGMANN M., MARCHE Cl., DANON F.
Duodéno-jéjunite chronique avec atrophie villositaire subtotale et
stéatorrhée réversible par antibiothérapie prolongée.
Carence isolée en γ A-immunoglobuline sérique et salivaire.
Etude histologique et immunohistochimique des muqueuses digestives.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp., 1966 - 117 n° 3, 177 - 196.
- 14 - CHAPUY P.
Rôle de la malabsorption intestinale dans le déterminisme des
ostéoses décalcifiantes de l'adulte.
J. Med. Lyon, 1971, 52, 983 - 992.
- 15 - CHAPUY P., PANSU D., VIGNON G.
L'ostéomalacie au cours des atteintes intestinales primitives.
Rev. Med., 1967, 8, 741.
- 16 - COOKE W.T.
Coeliac disease.
Progress. Gastro. Glass. 1968 tome 1.
- 17 - CRABBE P.A.
Selective IgA deficiency with steatorrhea.
Am. J. Med., 1967, 42, 319 - 326.
- 18 - CROFT D.N., LOERY C.A., CREAMER B.
Small Bowel, cell-loss and weight loss in coeliac syndrome.
Lancet, July 13, 1968, 68 - 70.
- 19 - DEBRAY Ch., RUBENS A., KAPLAN G.
Ostéomalacie et entéropathie au gluten.
Rev. Rhum., 1968, 35, n° 8, 303 - 311.
- 20 - DE LUCA H.
Metabolism of vitamin D.
New Engl. J. Med., 1972, 287, 1152.
- 21 - DISSANAYAKE A.S., OFFORD R.E., TRUELOVE S.C., WHITEHEAD R.
Nature of toxic component of wheat gluten in coeliac disease.
Lancet, 1973, 29 septembre, 709 - 710.
- 22 - DOE W., EVANS D., HOBBS J., BOOTH C.
Coeliac disease, vascularitis and cryoglobulinaemia.
Gut, 1974, 15, 112 - 123.
- 23 - D'ESPOUGUES R.
Sur les ostéomalacies de l'adulte en France.
Ant. Med. 7, 1972, 6, 393 - 399.
- 24 - FOURMAN P., ROYER P.
Calcium et tissu osseux.
Flammarion 1969.
- 25 - GENT A.E., CREAMER B.
Foecal fats, appetite and weight loss in the coeliac syndrome.
Lancet, May 18, 1968, 1063 - 1064.
- 26 - HARRIS O.D.
Malignancy in adult coeliac disease and idiopathic steatorrhea.
Amer. J. Med., 1967, 42, 899 - 912.

- 27 - HARRIS O.D., WARNER M., COOKE W.T.
Serum alkaline phosphatase in adult coeliac disease.
Gut., 1969, 10, 655 - 658.
- 28 - HILLMAN H.S.
Intestinal malabsorption with subtotal villous atrophy unresponsive to a gluten free diet but responding to immunosuppressive therapy.
Med. J. Aust., 1972, 2, 82 - 84.
- 29 - HIOCO D.J.
L'ostéomalacie.
Masson et Cie Edit., Paris, 1967.
- 30 - HIOCO D.J., RAMBAUD J.C.
L'ostéomalacie et les affections intestinales.
Actua. Rhumat. pres. Prat., 1969, 249 - 254.
- 31 - HURWITZ S.
Site of vitamin D action in chick intestine.
Amer. J. Phys. march 72, 222, 761 - 767.
- 32 - JEFFRIES G.H.
Chronic ulcerative (non granulomatous) jejunitis.
Amer. J. Med. 1968, 44, 47 - 59.
- 33 - JOS J.
Etude histochimique de la muqueuse duodéno-jéjunale dans la maladie coeliaque de l'adulte.
Pediat. Res. 1967, 1, 27 - 38.
- 34 - KLOTZ H.P., MOSSE A., CAUBARRERE
La fonction parathyroïdienne et l'intérêt de la magnésémie dans les syndromes de malabsorption.
Sem. Hop. Paris, décembre 66, 51, 3118 - 3122.
- 35 - LAUMONIER R.
La cellule absorbante intestinale dans les syndromes de malabsorption.
Presse Médicale, 1970, 78, 1089.
- 36 - LAYANI F., DURUPT L., PAQUET J.
Le syndrome de Looser-Milkman, l'ostéomalacie et la stéatorrhée.
Rev. Rhum. Mal. Ost. Art. Année XXVI, n° 8, 1959, 408 - 409.
- 37 - LEDAN G.
L'ostéomalacie par entéropathie au gluten. A propos d'une observation.
Thèse Paris, 1969, n° 1171, 41 p.
- 38 - LITTLE T.M.
Immunoglobulin levels in families with coeliac disease.
Lancet, 26 août 72, 400 - 401.
- 39 - MAC DONALD W.C., DOBBINS W.O., RUBIN L.E.
Studies of familial nature of coeliac sprue using biopsy of the small intestine.
New Engl. J. Med., 272, 448 - 456, 1965.

- 40 - MACH R.S., FABRE J., ODIER J.
L'ostéomalacie grave par stéatorrhée.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1949, 65, 404 - 410.
- 41 - MANN J., BROWN W.
The subtle and variable clinical expressions of gluten induced enteropathy.
Amer. J. Med., 1970, 48, 357 - 366.
- 42 - MASSIN J.P.
Exploration du métabolisme phosphocalcique.
Rev. Prat., 20 (17), juin 70, 2789 - 2809.
- 43 - MATUCHANSKY C., MARTIN E., BERNIER J.J.
Jejuno ileite mucéo-érosive diffuse d'étiologie inconnue.
Arch. Franç. Mal. App. Dig. Paris, 1972, 61, n° 3, 129 - 144.
- 44 - MATUCHANSKY C., BOGNEL C., RAMBAUD J.C., BERNIER J.J.
Corrélations anatomo-fonctionnelles dans les atrophies villositaires de l'adulte.
Ann. Gastr. et Hep., 1971, 7, 5, 485 - 498.
- 45 - METAYER, LAUMONIER
Atrophie des villosités intestinales dans les syndromes de malabsorption.
Presse Médicale, 1970, 78, 1095.
- 46 - MILHAUD, VESIN, CATTAN R.
Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du calcium 45.
Les syndromes de malabsorption intestinale.
Arch. Mal. App. Dig. Nutr. Paris 1963, 52, 4, 309 - 315.
- 47 - MIRAVET J., RAMBAUD J.C., LOUIS C., HIOCO D.
L'absorption de la vitamine D3 - 3H dans les ostéomalacies nutritionnelles.
Sem. Hop. Paris, février 1969, 8, 531 - 538.
- 48 - MIRAVET L., DRYLL A., RAMBAUD J.C., BOGNEL J.C., HIOCO D.
L'absorption intestinale de la vitamine D3 - 3H dans 16 cas d'ostéomalacie.
Sem. Hop. Paris, oct. 67, 42/7, 2596 - 2598.
- 49 - MODIGLIANI R.
Maladie coeliaque de l'adulte.
Rev. Prat. 1973, 23, 43, 3749 - 3770.
- 50 - MORITZ M.
Chronic ulcerativ jejunitis. Report of a case and discussion of classification.
Gastroenter., 1971, 60, 96 - 102.
- 51 - MOSS
Gluten sensitive enteropathy with osteomalacia but without steatorrhee.
New Engl. J. Med., 1965, 272, 825 - 830.
- 52 - MULDOWNY F., FREAMEY R., SWAN M.
Parathormone like effect of magnesium replenishment in steatorrhee.
New Engl. J. Med., 1970, 281, n° 8, 61 - 68.

- 53 - NORDIN
Effects of malabsorption syndrom on calcium metabolism.
Proc. of Roy. Soc. Med. 1961, 54, 495 - 500.
- 54 - OMDAHL, DE LUCA
Regulation of vitamin D metabolism and function.
Phys. Rev. avril 1973, 53, 327 - 372.
- 55 - PANDU D. et Coll.
Le retentissement osseux des stéatorrhées. A propos de 20 observations.
Lyon Med., 12 octobre 69, 222, n° 36, 515 - 535.
- 56 - PATRICK
The regulation of intestinal calcium transport by vitamin D.
Nature 1973, 243, 89 - 91.
- 57 - POLONOVSKI C., NAVARO J., FONTAINE J.L., LAPLANE R.
L'intolérance au gluten chez l'enfant. Critères actuels de diagnostic.
Ann. Med. Int., oct. 71, 122, n° 10, 911 - 924.
- 58 - PRASKASH
Calcium 45 absorption and excretion in nutritional osteomalacia.
Indian J. Med. Res., 1971, 59, 730 - 738.
- 59 - PROST A.
Contribution à l'étude des ostéopathies de la maladie coeliaque de l'adulte.
Thèse Paris 1969.
- 60 - PROST A., RAMBAUD J.C., COTTIN C., BERNIER J.J.
Chronic pancreatitis and osteomalacia.
Suppl. Biol. Gastroenter. 1970, 59, n° 11, 161 - 166.
- 61 - PROST A., RAMBAUD J.C., MIRAVET L., BORDIER P., HIOCO D., PAOLAGGI J., CAMUS J.P., LIEVRE J.A., DE SEZE, BERNIER J.J.
Les ostéomalacies révélatrices de la maladie coeliaque de l'adulte.
Nouv. Presse Med., 13 mai 1972, 1, n° 20, 1329 - 1336.
- 62 - RAMBAUD J.C., BORDIER Ph
Ostéomalacie, pancréatite chronique et syndrome de l'anse stagnante.
Presse Med. 1970, 78, n° 18, 835 - 839.
- 63 - RAMBAUD J.C.
Approche du diagnostic étiologique des diarrhées chroniques de l'adulte à partir de leur mécanisme physiopathologique.
Rev. Prat. 1973, 23, 43, 3731 - 3748.
- 64 - ROSS J. et Coll.
Gluten enteropathy and skeletal disease.
Jama, 1966, 196, n° 3, 270 - 274.
- 65 - ROYER P.
Les métabolites de la vitamine D
Rev. Prat. 1971, 21, 27.
- 65 bis - ROY C., LALANDE J., FREZAL, REY R., LAMY M., HALPERN B.
Etude immunologique de la maladie coeliaque.
Path. Biol. 1967, 15, 7 - 8, 384 - 390.
- 66 - RUBANS-DUVAL A., VILLIAUMEY J., KAPLAN G.
L'ostéose décalcifiante de l'entéropathie au gluten.
Entr. Bichat Med. 1968, **Exp. Scient.** Edit. p 549 - 552.

- 67 - SALVESEN H.A., BOE J.
Osteomalacia in sprue.
Acta Med. Scand. 1953, vol CXLVI, fasc. 4,
- 68 - DE SEZE et coll.
Le syndrome de Looser-Milkman. Etude de 60 cas.
Sem. Hep. Paris 1962, 38, 2005 - 2025.
- 69 - SHINER M., SHMERLING D.H.
The immunopathology of coeliac disease.
Dig. 1972, 5, 69 - 88.
- 70 - STEERS A., TALLACK J., THOMPSON D.
Reversible renal tubular defects in gluten enteropathy with osteomalacia.
Brit. Med. J. 1970, 2, 343 - 344.
- 71 - STEWART J., POLLOCK D., BOOTH C.
A study of proximal and distal intestinal structure and adsorptive function in idiopathic steatorrhea
Quart. J. Med., 1967, 36, 425 - 444.
- 72 - SUDA T.
Transport of calcium in small intestine an active form of vitamin D.
Jap. J. Clin. Med., 1972, 30, 729 - 735.
- 73 - SUHARJONO
Intestinal biopsy and coeliac disease.
Pediatria Indonesiana 11, 1971, 116 - 134.
- 74 - THOMPSON G.R., LEWIS B., BOOTH C.C.
Absorption of vitamin D3 -3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 94 - 102.
- 75 - TOWNLEY R.R., FRACP M.D.
Celiac disease and inborn error of metabolism.
Dig. Dis., 1973, 18, n° 9, 797 - 800.
- 76 - VESIN, P. MILHAUD G.
Etude de certains aspects actuels du métabolisme du calcium.
Presse Med., 1966, 74, n° 37, 1893.
- 77 - VIGNON G., CHAPUY P., PANSU D.
L'ostéomalacie. A propos de 45 observations.
Press. Med., 1968, 76, n° 16, 741 - 744.
- 78 - VIGNON G., PANSU D., CHAPUY P.
Les ostéoses décalcifiantes par malabsorption de l'adulte.
Rev. Rhumat., 1969, 36, n° 12.
- 79 - VILLIAUMEY J., CERF M.
Les altérations osseuses secondaires à l'entéropathie au gluten.
Rev. Med. 1967, mai, 771 - 781.

- 80 - VILLIAUMEY J.
L'ostéose décalcifiante de l'entéropathie au gluten chez l'adulte.
Rhum., août-sept. 1967, 267 - 274.
- 81 - WALTZING P.
Métabolisme phosphocalcique.
Conc. Med., 1972, 94, n° 18, 3505 - 3511.
- 82 - WASSERMAN R.H.
Vitamin D - dependent calcium - binding protein.
J. of Biol. Chem., 1968, 243, 14, 3978 - 3986.
- 83 - WASSERMAN R.H.
Calcium absorption with vitamin D dependent calcium binding protein.
9ème congrès gastroentero., 1972, 61, N° 6 - 7, 159.

"Par délibération de son conseil en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs."

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
Le Président de l'Université de CAEN,

